

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI OLMESARTAN ATC C09CA08

(OLMETEC[®], OLPRESS[®], PLAUNAC[®])

Presentata da Dott. C. Lai – Direttore S.C. cardiologia P.O. SS Trinità Cagliari – ASL 8

In data dicembre 2010

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

"Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale".

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

In genere i valori della pressione arteriosa variano con l'età, tendendo ad aumentare con il passare degli anni, e nel corso della giornata, risultando più alti al risveglio con tendenza a diminuire durante il giorno, aumentando in caso di sollecitazioni fisiche ed emotive.

Con il termine di ipertensione arteriosa si definisce un aumento anomalo dei valori della pressione arteriosa, anche se si può affermare che non esistono in senso assoluto valori di pressione arteriosa *normali*, e la definizione di limiti netti può risultare arbitraria.

A tal proposito le più recenti linee guida europee per il trattamento dell'ipertensione arteriosa hanno ribadito l'importanza della riduzione dei valori pressori perché la protezione cardiovascolare di una terapia antipertensiva dipende sostanzialmente dall'abbassamento pressorio di per sé.

Su 100 pazienti con riscontro di ipertensione arteriosa solo 3 o 4 presentano delle malattie ben identificabili e curabili che hanno causato l'aumento dei valori pressori.

In tutti gli altri casi non è possibile identificare una causa evidente: si parla di *ipertensione essenziale*.

L'ipertensione arteriosa rappresenta un problema mondiale di salute pubblica, responsabile di milioni di morti premature in tutto il mondo. Aumenta il rischio di malattie cardiovascolari, quali la malattia coronarica, l'insufficienza cardiaca congestizia, l'ictus ischemico ed emorragico, l'insufficienza renale e le arteriopatie periferiche. E' spesso associata ad altri fattori di rischio cardiovascolare.

Complessivamente il 31% della popolazione italiana è iperteso e il 17% è border-line. Negli uomini i valori sono più elevati nel Nord-Est (37%) e nel Nord-Ovest (32%), nelle donne al Sud (34%). I valori aumentano con l'avanzare dell'età e nelle donne l'aumento legato all'età è particolarmente evidente dopo la menopausa

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

L'obiettivo primario del trattamento del paziente iperteso è ottenere la massima riduzione del rischio cardiovascolare a lungo termine. Questo obiettivo richiede il controllo di tutti i fattori di rischio modificabile associati, incluso il trattamento dei valori pressori elevati sino al conseguimento del target pressorio ritenuto ottimale per il singolo paziente.

Il trattamento dell'ipertensione arteriosa comprende farmaci appartenenti a diverse categorie terapeutiche, quali: ACE inibitori, Antagonisti del recettore per l'angiotensina II, Diuretici, Beta-bloccanti, Calcio-antagonisti e Idralazina e isosorbide dinitrato .

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Le linee guida della società europea di cardiologia indicano la monoterapia come una scelta terapeutica che permette di ridurre i valori pressori solo in un numero limitato di soggetti ipertesi e può essere l'approccio iniziale nei pazienti moderatamente ipertesi con un profilo di rischio cardiovascolare basso o moderato.

Nella maggioranza dei pazienti ipertesi è necessario invece impiegare due o più farmaci antipertensivi in associazione per raggiungere gli obiettivi pressori, e per questo motivo non risulta utile sul piano pratico definire quale sia la classe di farmaci di prima scelta.

I farmaci antipertensivi appartenenti a classi farmacologiche diverse possono essere associati tra loro se presentano meccanismi d'azione diversi e complementari, se l'effetto antipertensivo dell'associazione è superiore a quello dei singoli composti, se presentano un buon profilo di tollerabilità e se i meccanismi complementari sono in grado di ridurre al minimo gli effetti collaterali dei due farmaci.

E' stato tuttavia evidenziato che i vari farmaci non hanno lo stesso profilo di tollerabilità, che può poi variare da paziente a paziente e che alcune classi di farmaci possono differenziarsi per alcuni effetti terapeutici sui fattori di rischio, sul danno d'organo e su condizioni cliniche specifiche o in alcuni specifici gruppi di pazienti.

Per questi motivi la scelta della terapia viene influenzata da numerosi fattori, tra cui: l'esperienza favorevole o sfavorevole, che il paziente ha accumulato in precedenza con l'impiego di una determinata classe di farmaci antipertensivi, il profilo di rischio del singolo paziente, la presenza di danno d'organo e di patologie cardiovascolari, renali o di diabete, la presenza di altre patologie concomitanti e la possibilità di interazione con farmaci che il paziente assume per altre patologie e il costo dei vari farmaci.

In particolare l'impiego dei bloccanti recettoriali dell'angiotensina II è suggerito nei casi di scompenso cardiaco, pregresso infarto del miocardio, nefropatia diabetica, proteinuria o microalbuminuria, ipertrofia ventricolare sinistra, fibrillazione atriale, sindrome metabolica o tosse da ACE inibitori.

La terapia di associazione comprendente questi farmaci è frequente nei pazienti affetti da diabete, insufficienza renale o con profilo di rischio cardiovascolare elevato e in genere ogni qualvolta devono essere raggiunti obiettivi pressori più importanti.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni ministeriali: Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

Fascia di rimborsabilità: A

Dosaggio: La dose iniziale raccomandata è di 10 mg al giorno. Nei pazienti per i quali questo dosaggio non garantisce un adeguato controllo pressorio, la dose può essere aumentata a 20 mg al giorno. Se è richiesta una ulteriore riduzione dei valori pressori, la dose può essere ulteriormente aumentata a 40 mg al giorno.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

L'efficacia di Olmesartan nel trattamento dell'ipertensione arteriosa è stata valutata in numerosi trials clinici sia in monoterapia che in terapia di associazione.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Per quanto riguarda l'uso in monoterapia una metanalisi ha raccolto i dati di 7 trial clinici randomizzati di fase II e III, in doppio cieco, controllati con placebo, per un totale di 1.777 pazienti con pressione diastolica media misurata da seduti compresa tra 100 e 115 mmHg.

La metanalisi intendeva valutare l'efficacia di olmesartan ai dosaggi di 5, 20 e 40 mg rispetto al placebo, a seguito di un trattamento di 6, 8 o 12 settimane. Sono state inoltre eseguite sottoanalisi in pazienti con ipertensione di grado elevato ed in pazienti anziani. E' risultato che olmesartan riduce in maniera significativa e dosaggio dipendente la pressione diastolica e sistolica con una riduzione più pronunciata in quei pazienti con una pressione più elevata al baseline.

Confronto con altri "sartani"

Per quanto riguarda gli studi di confronto rispetto ad altri sartani, olmesartan è stato confrontato a losartan, valsartan, irbesartan e candesartan in numerosi studi di fase III, randomizzati ed in doppio cieco.

I principali endpoints di questi studi erano le variazioni dal baseline della pressione arteriosa sistolica e diastolica diurne, notturne e delle 24 ore misurate con monitoraggio ambulatoriale della pressione e le variazioni di pressione arteriosa misurate da seduti mediante sfigmomanometro. Non si è fatto nessun accenno alla riduzione del rischio cardiovascolare, non si è andati quindi a misurare eventi importanti come la riduzione della mortalità o la sopravvivenza, ma si sono misurati end-point cosiddetti "surrogati".

I pazienti, le cui caratteristiche al baseline erano sovrapponibili in tutti gli RCT, sono stati sottoposti ad un periodo di wash out con placebo variabile dalle 2 alle 4 settimane al termine del quale venivano randomizzati ai trattamenti oggetto degli studi.

In uno studio controllato, in doppio cieco, 588 pazienti con ipertensione arteriosa da lieve a moderata sono stati randomizzati a olmesartan (20 mg/die), losartan (50 mg/die), valsartan (80 mg/die) o irbesartan (150 mg/die). Dopo 8 settimane di trattamento, l'olmesartan è risultato superiore agli altri inibitori dell'angiotensina II nel ridurre la pressione diastolica misurata da seduti, ma con differenze modeste da un punto di vista clinico, rispettivamente i 3,3 mmHg vs losartan ($p<0,001$), 3,6 vs valsartan ($p<0,001$) e 1,6 mmHg vs irbesartan ($p=0,041$); nessuna significatività è stata riscontrata nella riduzione della PAS.

In uno studio randomizzato della durata di 12 settimane, condotto in doppio cieco su 316 pazienti ipertesi, i farmaci sono stati dapprima somministrati ai dosaggi di 10 mg/die per olmesartan e 50 mg/die per losartan, raddoppiabili nel caso in cui dopo 4 settimane di trattamento la risposta pressoria non fosse soddisfacente.

La terapia veniva proseguita con tale dosaggio fino al termine delle 12 settimane, con l'aggiunta di idroclorotiazide in caso di mancata risposta. La percentuale di risposta è stata maggiore con olmesartan nelle prime 4 settimane di trattamento (54% vs 32%), ma sovrapponibile al termine delle 12 (63% vs 52%). Nessuna differenza significativa è stata riscontrata nei valori pressori tra i due sartani. Lo studio è stato prolungato a 24 settimane con nessuna differenza nei valori di PAD e PAS.

Un altro studio di 8 settimane, realizzato su 645 pazienti con ipertensione moderata randomizzati a olmesartan (20 mg/die) e candesartan (8 mg/die), ha rilevato una maggiore efficacia dell'olmesartan rispetto al candesartan, ma la differenza clinica a suo favore nella riduzione della pressione diastolica è stata minima (1,6 mmHg).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Una metanalisi ha messo poi a confronto 43 studi nei quali olmesartan è stato confrontato a placebo, a candesartan, losartan, irbesartan e losartan. Le conclusioni degli autori sottolineano la parità di efficacia del nuovo sartano agli altri antipertensivi considerati.

Confronto con altri antipertensivi

L'efficacia di olmesartan è stata confrontata a quella di altri antipertensivi fra cui un betabloccante (atenololo), un ACE inibitore (captopril) e un Ca antagonista (amlodipina).

Nel primo RCT il dosaggio da 10 mg/die di olmesartan è stato confrontato con 50 mg/die di atenololo in 328 pazienti ugualmente distribuiti nei due gruppi terapeutici; dopo 4 settimane di trattamento i dosaggi di entrambi i farmaci potevano essere raddoppiati in caso di mancata risposta. I pazienti di entrambi i bracci assumevano anche idroclorotiazide 25 mg/die. La percentuale di pazienti costretti a raddoppiare la dose di farmaco assunto è simile per entrambi i principi attivi (26,2% vs 28,1%). Nessuna differenza significativa è stata riscontrata nei valori di PAD misurati al termine delle 12 settimane di trattamento.

In uno studio su 291 pazienti ipertesi reclutati nel confronto con captopril il disegno dello studio prevedeva un primo approccio con dosaggi bassi di farmaco (olmesartan 5 mg, captopril 12,5 mg) raddoppiabili alla 4a e alla 8a settimana in caso di mancata risposta. Dopo 12 settimane olmesartan è risultato significativamente più efficace di captopril nel ridurre la PAD (IC 95% 1,5-4,8), con una differenza comunque clinicamente modesta di 3,1 mmHg.

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, della durata di 8 settimane, effettuato in 440 pazienti randomizzati a olmesartan 20 mg/die, amlodipina 5 mg/die e placebo per 8 settimane, ha evidenziato una sostanziale equivalenza tra olmesartan (20 mg/die) e amlodipina (5 mg/die) in 440 pazienti con pressione da lieve a moderata.

Olmesartan è stato studiato anche in associazione ad altri farmaci appartenenti a differenti categorie terapeutiche ed in particolare diversi trial hanno utilizzato l'associazione con idroclorotiazide, in pazienti non adeguatamente controllati da monoterapia con Olmesartan, evidenziando, come logico aspettarsi, la superiorità della terapia di combinazione rispetto alla monoterapia.

Uno studio randomizzato e controllato ha valutato l'efficacia dell'associazione olmesartan/idroclorotiazide in 502 pazienti con pressione diastolica compresa tra 100 e 115 mmHg, confrontando l'efficacia dell'associazione dei due a vari dosaggi rispetto alla monoterapia dell'uno e dell'altro e rispetto al placebo. In generale tutti e 6 i dosaggi dell'associazione hanno ridotto i valori pressori in maniera significativamente maggiore rispetto a tutti i dosaggi della monoterapia e rispetto al placebo.

Un altro studio ha arruolato 2.306 pazienti di età compresa tra 18 e 75 anni con ipertensione di grado medio o moderato. Tutti i pazienti sono stati trattati con olmesartan 20 mg/die per 8 settimane di studio in aperto. Alla fine di questo periodo i pazienti la cui pressione non era stata normalizzata sono stati randomizzati a ricevere olmesartan in monoterapia ai dosaggi di 20 o 40 mg/die o la terapia di combinazione di olmesartan e idroclorotiazide per ulteriori 4 settimane. I risultati hanno dimostrato che entrambi i trattamenti (la monoterapia e l'associazione) hanno apportato una significativa riduzione della pressione arteriosa ma l'equivalenza terapeutica non è stata dimostrata.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

L'efficacia di olmesartan + idroclorotiazide è stata confermata da un ulteriore studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco che prevedeva un periodo run-in di 2 settimane con placebo, seguito da 4 settimane di monoterapia con olmesartan 20 mg e un periodo di trattamento con l'associazione di olmesartan con idroclorotiazide o con placebo. L'endpoint primario intendeva valutare le variazioni pressorie nelle 24 ore misurate tramite il dispositivo Holter. Tale studio ha dimostrato ancora una volta la superiorità dell'associazione di olmesartan e idroclorotiazide rispetto alla monoterapia.

Un altro studio ha confrontato l'efficacia dell'associazione olmesartan + amlodipina rispetto alla monoterapia dell'uno e dell'altro. Si tratta di uno studio in doppio cieco che ha randomizzato 1.940 pazienti in 12 diversi bracci di trattamento per 8 settimane. Le associazioni olmesartan + amlodipina sono risultate più efficaci nel ridurre la pressione arteriosa misurata da seduti (primo end-point) con una differenza statisticamente significativa rispetto alle monoterapie e al placebo ($p < 0.0001$) ed in maniera dose dipendente.

Uno studio randomizzato ed in doppio cieco, della durata di 12 settimane, ha poi confrontato l'efficacia tra due combinazioni diverse, ovvero di olmesartan + idroclorotiazide vs losartan + idroclorotiazide.

Sono stati arruolati 613 pazienti con ipertensione essenziale di grado moderato-severo. L'associazione di olmesartan e idroclorotiazide ha ridotto la pressione arteriosa diastolica rispetto all'associazione di losartan in modo statisticamente significativo ($p < 0.0068$), ma clinicamente irrilevante (differenza di 1,1 mmHg).

TOLLERABILITA'

Nel corso degli studi vs placebo così come vs altri antipertensivi olmesartan ha dimostrato buona tollerabilità in pazienti con ipertensione che hanno partecipato ai trial della durata massima di 24 settimane. Su un pool di analisi in cui olmesartan era utilizzato in monoterapia su un totale di 3278 pazienti il 2,4% ha interrotto la terapia a causa di eventi avversi rispetto al 2,7% del gruppo di controllo. In dati raccolti da metanalisi di studi che confrontavano olmesartan a placebo, l'incidenza e la natura degli eventi avversi correlati al trattamento è risultata simile rispetto al placebo.

Gli eventi avversi correlati al trattamento sono stati generalmente di grado moderato e transitori, senza relazione al dosaggio di farmaco utilizzato e non variabili a seconda che il farmaco fosse utilizzato in monoterapia o in associazione.

L'effetto collaterale più frequente è stato il manifestarsi di vertigini e capogiri con una frequenza di circa il 3% rispetto al placebo (1%). L'effetto sembra essere peraltro comune a tutta la categoria dei sartani, come rilevato negli studi che li vedono a confronto.

Meno frequentemente si sono manifestati diarrea, infezioni delle alte vie respiratorie, malessere, angioedema, iperkaliemia. L'incidenza di tosse con olmesartan (0,9%) è sovrapponibile a placebo (0,7%).

Al pari degli altri sartani l'uso di olmesartan è sconsigliato durante la gravidanza per possibili danni fetali causati dal blocco del sistema renina-angiotensina. L'uso è inoltre sconsigliato in cotrattamento con litio e diuretici risparmiatori del potassio.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA

Come si evince dall'analisi degli studi clinici sopra riportati, l'efficacia di olmeosartan è clinicamente sovrapponibile a quella dei composti della stessa classe (losartan, valsartan o irbesartan), dei quali condivide anche la tollerabilità e gli effetti avversi.

L'efficacia risulta simile anche a quella di altre classi di antipertensivi comparate (betabloccanti, ACE inibitori, Ca antagonisti), sia somministrato singolarmente che in associazione.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Dalla valutazione dei dati di efficacia riportati negli studi clinici, non risulta alcun vantaggio clinicamente rilevante rispetto ai composti della stessa classe, né rispetto ad altri antipertensivi. La valutazione degli endpoints, peraltro surrogati in quanto non comprendono dati di mortalità o sopravvivenza, non permette di evidenziare alcun vantaggio cardiovascolare derivante dall'uso di olmesartan, sia come monoterapia che in associazione.

Sotto il profilo della sicurezza non sono evidenziabili differenze rispetto agli altri sartani.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

FARMACO	DOSAGGIO	PREZZO CONFEZIONE (IVA COMPRESA)	PREZZO PER COMPRESSA	POSOLOGIA AL GIORNO DA SCHEDA TECNICA	DDD	PREZZO DDD
<u>VALSARTAN</u>	40MG (14cp)	2,40*(prezzo max al pubblico 4,23)	0,17*(prezzo max al pubblico 0,151)	80mg	80MG	0,20
	80MG (28cp)	5,60*(prezzo max al pubblico 9,20)	0,20*(prezzo max al pubblico 0,328)	80mg		
	160MG (28cp)	7,20*(prezzo max al pubblico 11,00)	0,26*(prezzo max al pubblico 0,393)	80mg		
	320MG (28CP)	12,61*(prezzo max al pubblico 14,73)	0,45*(prezzo max al pubblico 0,526)	80mg		
<u>IRBESARTAN</u>	150MG (28cp)	6,84*(prezzo max al pubblico 9,34)	0,24*(prezzo max al pubblico 0,333)	150mg	150MG	0,24
	300MG (28cp)	9,23*(prezzo max al pubblico 11,73)	0,33*(prezzo max al pubblico 0,419)	150mg		
<u>CANDESARTAN</u>	8MG (28cp)	6,15**(prezzo max al pubblico 9,69)	0,22	8mg	8MG	0,22
	16MG (28cp)	7,96**(prezzo max al pubblico)	0,28	8mg		

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

		11,95)				
	32MG (28cp)	10,10* (prezzo max al pubblico 15,62)	0,36	8mg		
<u>TELMISARTAN</u>	20MG (28cp)	12,89-13,57	0,46-0,48	40mg	40MG	0,74-0,77
	40MG (28cp)	20,62-21,71	0,74-0,77			
	80MG (28cp)	27,28-28,72	0,97-1,02			
<u>OLMESARTAN</u>	10MG (28cp)	18,97	0,677	10-20mg	20MG	0,95
	20MG (28cp)	26,56	0,948			
	40MG (28cp)	26,56	0,948			
<u>LOSARTAN</u>	12,5MG (21cp)	4,75* (prezzo max al pubblico 6,75)	0,226*(prezzo max al pubblico 0,241)	25-50mg	50MG	0,32
	50MG (28cp)	9,09* (prezzo max al pubblico 11,09)	0,324* (prezzo max al pubblico 0,396)			
	100MG (28cp)	10,90* (prezzo max al pubblico 12,85)	0,389*(prezzo max al pubblico 0,458)			

*il principio attivo losartan è genericato e pertanto viene indicato il prezzo di riferimento.

ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
☒ proposta di inserimento **non accolta**
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

Dalla valutazione dei dati di efficacia riportati negli studi clinici, non risulta alcun vantaggio clinicamente rilevante rispetto ai composti della stessa classe, né rispetto ad altri antipertensivi ed ha un costo superiore.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Schwoncho LR, Manson HN. Pharmacokinetics of CS-866, a new angiotensin II receptor blocker, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2001; 41:515-27.
2. Neutel JM. Clinical studies of CS-866, the newest angiotensin II receptor antagonist. *Am J Cardiol* 2001; 87 (suppl.):37-43.
3. Stumpe KO, Ludwig M. Antihypertensive efficacy of olmesartan compared with other antihypertensive drugs. *J Human Hypertens* 2002; 16(suppl.2):24-8.
4. Oparil S et al. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. *J Clin Hypertens* 2001; 3:283-91.
5. Stumpe KO. Olmesartan compared with other angiotensin II receptor antagonists: head-to-head trials. *Clin Ther* 2004; 26 (suppl. A9):33-7.
6. Dialogo sui farmaci, 2005;2: 90-91
7. Chrysant SG et al. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil compared with amlodipine for mild-to-moderate hypertension. *J Human Hypertens* 2003; 17:425-32.
8. Brouil JA, Burke JM. Olmesartan medoxomil: an angiotensin II-receptor blocker. *Clin Ther* 2003; 25:1041-55.
9. Brunner HR. Clinical Efficacy and tolerability of olmesartan. *Clin Ther* 2004; 26(suppl.A):28-32.
10. Warner GT, Jarvis B. Olmesartan medoxomil. *Drugs* 2002; 62:1345-53.
11. Verma S et al. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ* 2004; 329: 1248-9.
12. Olmesartan medoxomil. Martindale, The complete drug reference, MICROMEDEX (R) healthcares series, 2004.
13. US Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research. NDA 21-286 Medical review of efficacy and safety. Benicar® (olmesartan medoxomil), June 2001.
14. Rapporto UVEF Olmesartan Medoximil (03-07-2009)
15. Brunner HR et al. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and candesartan cilexetil assessed by 24 hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with essential hypertension. *Clin Drug Invest* 2003; 23: 419-30.
16. Informazione sui farmaci. "La Bussola" 12/2004
17. Klaus O et al. Olmesartan compared with other angiotensin II receptor antagonist: head to head trials. *Clin Ther* 2004; 26: 33-7.
18. Greathouse MD. A review of olmesartan medoxomil monotherapy: antihypertensive efficacy similar to that of other angiotensin II receptor blocker/hydrochlorothiazide combinations? *Congest Heart Fail* 2002; 8: 313-20.
19. Olmetec®. Riassunto