

Qual è il giusto *place in therapy* dell'olmesartan?

Antonio Addis, Francesco Trotta

Dipartimento Epidemiologia del S.S.R. del Lazio, ASL Roma1, Roma - Italy

Place in therapy of olmesartan

Olmesartan has been de-reimbursed in France since January 2017 following a negative evaluation of its benefit/risk profile compared with other sartans. However, olmesartan is one of the antihypertensive blockbuster in Italy in terms of usage and expenditure. This article illustrates the pathway leading to a critical appraisal issued by the Lazio Regional Committee for Medicines with the aim of promoting the rational use of olmesartan and its place in therapy. Moreover, this short communication offers potential scenarios to combine the use of evidence-based information about a widely prescribed antihypertensive drug with cost considerations related to the entire class of sartans.

Keywords: Angiotensin receptor blockers, Drug expenditure, Drug utilization, Olmesartan, Place in therapy, Post-marketing safety

Il farmaco olmesartan è un principio attivo della classe dei sartani, utilizzato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, e dal 2 gennaio 2017 non è più rimborsato in Francia (1). L'Autorità nazionale francese per la Salute (HAS) ha infatti stabilito che i farmaci a base di olmesartan (in monoterapia o in combinazione con idroclorotiazide o amlodipina) hanno un'efficacia dimostrata solo in termini di riduzione della pressione sanguigna (esito surrogato) ma, a differenza di altri sartani, non su esiti clinici robusti quali morbilità (riduzione di eventi cardiovascolari quali infarto miocardico e ictus) e mortalità. Inoltre, in confronto con altri sartani, olmesartan presenta un aumento del rischio specifico, seppur raro, di patologie enteriche. Sulla base di tali dati la stessa HAS dichiara che prescrivere olmesartan al posto di un altro sartano può rappresentare oltre che un rischio una mancata opportunità terapeutica per il paziente iperteso.

La decisione dell'Agenzia francese, come prevedibile, non è stata ben accolta dalle aziende interessate (Daiichi Sankyo e Menarini) e ha determinato una serie di contenziosi legali risolti molti mesi dopo (a giugno 2016) di fronte al Consiglio di Stato francese che ha però confermato la posizione dell'HAS (2, 3).

Nonostante anche nel nostro Paese si tratti di un farmaco molto ben conosciuto e prescritto, la notizia è passata pressoché inosservata. Infatti, cercando su Google le pagine in ita-

liano contenenti le parole chiave "olmesartan" e "Francia" o "rimborsabilità" dal 1° aprile 2015 al 15 febbraio 2017 non si ritrova alcun riferimento specifico a tale avvenimento.

La decisione ha comunque sollecitato alcune rivalutazioni a livello locale. Ad esempio, nell'ambito delle attività rivolte all'aggiornamento del prontuario regionale del Lazio, la Commissione Regionale del Farmaco (CoReFa) ha deciso di rivalutare i medicinali contenenti olmesartan per favorirne l'uso appropriato e un'analisi critica delle evidenze disponibili attraverso l'adozione di un metodo di lavoro condiviso. Si è quindi proceduto a un approfondimento che ha visto l'analisi dei consumi a livello regionale e nazionale e una rilettura dei dati di efficacia e sicurezza fino ad oggi pubblicati.

A fronte di ciò, in Italia il rapporto Osmed del 2015 fotografa una situazione che mette l'olmesartan tra i *blockbuster* dei farmaci cardiovascolari (4). Infatti, il *trend* temporale dei consumi è in continua ascesa: olmesartan (monoterapia) passa dalle 3,6 DDD/1000 ab. die nel 2007 a 7,7 DDD/1000 ab. die nel 2015, con un aumento dei consumi del 5,8% rispetto al 2014; anche l'associazione olmesartan/idroclorotiazide registra un ampio consumo passando da 0,7 DDD/1000 ab. die nel 2008 a 6,9 nel 2015, con un aumento del 4,8% rispetto al 2014. Tra tutte le possibilità prescrittive del principio attivo, il "campione" è stato l'associazione di olmesartan/amlodipina che con 3,6 DDD/1000 ab. die nel 2015 registra un aumento dei consumi del 31,6% rispetto al 2014. In realtà, questo fenomeno era atteso e, infatti, se si sfoglia il rapporto del 2013 dell'azienda Daiichi Sankyo, è riportato chiaramente che le strategie sul mercato europeo prevedevano uno spostamento dalle monoterapie alle associazioni fisse (5). Negli stessi documenti l'azienda dichiara che accelererà il passaggio (*switch*) alle associazioni fisse in quanto "also have extended market life and revenue opportunity".

Per quanto riguarda i principi attivi appartenenti alla stessa categoria dei sartani i consumi di valsartan, irbesartan, telmisartan (monoterapia o in associazione al diuretico)

Accepted: May 3, 2017

Published online: June 16, 2017

Corresponding author:

Dr. Francesco Trotta
Dipartimento Epidemiologia del S.S.R. del Lazio- ASL Roma1
Via Cristoforo Colombo 112
00147 Roma, Italy
f.trotta@deplazio.it

sono tutti stabili o in diminuzione, in qualche caso di oltre tre punti percentuali rispetto al 2014. I motivi di tale fenomeno possono essere spiegati da diverse ragioni. Tra queste il fatto che nel 2015 l'olmesartan era ancora sotto brevetto (in scadenza nel 2017), mentre tutti gli altri sartani (irbesartan, valsartan, losartan, telmisartan, candesartan) erano a brevetto scaduto.

Se ragioniamo in termini di spesa, olmesartan è tra i primi trenta principi attivi per spesa da parte del SSN (convenzionata di classe A) in Italia (4). Secondo i dati OsMed, l'olmesartan (monoterapia o in associazione al diuretico) nel 2015 è stato associato a 273 milioni di euro di spesa convenzionata SSN (il 2,5% della spesa totale di classe A). Si stima inoltre che l'associazione olmesartan/amlopidina abbia comportato in Italia ulteriori 72 milioni di euro di spesa nel 2015 da parte del SSN (0,65% della spesa).

Il rapporto Osmed 2015 ci offre anche la possibilità di confrontare la spesa dell'olmesartan nei principali Paesi europei (4). In Italia l'olmesartan si classifica come secondo principio attivo mentre esso è al 33° e 62° posto in Francia e Germania e addirittura al 229° nel Regno Unito. Da notare che, oltre all'Italia, l'olmesartan è ai primi posti come spesa (sia pubblica che privata) anche in Grecia, Portogallo e Spagna, che non sono proprio tra i Paesi europei con elevato PIL/pro capite!

Nella rivalutazione del profilo beneficio/rischio di olmesartan è stata posta particolare attenzione agli aspetti di sicurezza riguardanti gravi eventi cardiovascolari e gastrointestinali. Per gli eventi cardiovascolari ci si è basati su valutazioni già disponibili (6, 7). In particolare sono stati esaminati quattro studi osservazionali comparativi dove gli utilizzatori incidenti di olmesartan venivano confrontati con altri sartani su esiti clinici robusti quali infarto e morte (Tab. I). In tutti questi studi (8-11) viene evidenziato un rischio più elevato di morte o infarto associato a olmesartan in alcuni sottogruppi di pazienti, specialmente quelli diabetici o trattati con alte dosi (40 mg).

Per quanto riguarda gli eventi avversi gastrointestinali, il gruppo di lavoro si è basato sulle valutazioni già condotte

dall'Agenzia statunitense FDA e dall'Agenzia francese HAS. In particolare, sulla base di segnalazioni spontanee, sono state evidenziate gravi enteropatie con olmesartan, confermate, in alcuni casi, anche dalla biopsia intestinale o dal *dechallenge positivo* (12-14). Tali reazioni non erano mai state rilevate con altri sartani. Inoltre, a ottobre 2016 è stato pubblicato uno studio osservazionale francese condotto su 4,5 milioni di pazienti con l'obiettivo di valutare il rischio di ospedalizzazione per malassorbimento intestinale e morbo celiaco associati a olmesartan o altri sartani rispetto agli ACE inibitori (15). Tale studio ha evidenziato un rischio di ospedalizzazione per malassorbimento intestinale (RR 2,49; IC 95% 1,73-3,57) e di ospedalizzazioni per morbo celiaco (RR 4,49; IC 95% 2,77-6,96) associato a olmesartan. Nel caso degli utilizzatori di altri sartani non viene osservato alcun rischio per entrambi gli eventi.

Analizzando anche i consumi nel Lazio (Tab. II) si osserva che la spesa (Classe A convenzionata) per la classe dei sartani (in monoterapia o in associazione) nel corso del 2015 ha superato i 70 milioni di euro con una stima analoga per il 2016. Nella stessa regione, l'olmesartan pur costituendo il 47% della spesa per sartani, rappresenta solo il 23% delle unità posologiche dell'intera classe. Il costo per utilizzatore di tutta la classe dei sartani usati in monoterapia è di circa 113 euro/anno e un costo per DDD di 0,30 euro; i costi sono simili per l'associazione sartano/idroclorotiazide (116 euro-paziente/anno e 0,43 euro per DDD), mentre l'associazione sartano/Ca-antagonista ha un costo per utilizzatore quasi doppio (225,96 euro/anno) e un costo per DDD triplo (0,93 euro). Se si analizza in dettaglio la spesa per la classe dei sartani nel Lazio, emerge che l'olmesartan (in monoterapia) ha un costo per DDD di 0,84 euro rispetto agli altri sartani disponibili in commercio la cui DDD ha un costo che varia tra 0,16 e 0,31 euro. Analogamente, l'associazione olmesartan/diuretico costa 0,85 euro per DDD, rispetto a 0,31-0,39 euro per DDD delle altre associazioni sartano/diuretico disponibili.

Quando si considerano i dosaggi utilizzati, emerge anche

TABELLA I - Descrizione degli studi osservazionali comparativi di olmesartan vs altri sartani/ACE inibitori sul rischio di mortalità e di eventi avversi cardiovascolari

Studio	N. pazienti	Disegno	Pazienti	Esito	Risultati
Graham DJ, et al. Pharmacoepidemiology and drug safety 2014 (8)	158.054 (O)	Coorte	Nuovi utilizzatori olmesartan vs altro sartano	Infarto, Ictus, Morte	Olmesartan ad alte dosi per >6 mesi in pazienti diabetici: IMA: HR 1,48 (0,90-2,44); Morte: HR 2,03 (1,09-3,75)
Zhou EH, et al. Pharmacoepidemiology and drug safety 2014 (9)	3.964 (O)	Coorte	Nuovi utilizzatori olmesartan vs altro sartano	Infarto, Ictus, Morte	Olmesartan nel sottogruppo trattato con alte dosi: IMA: HR = 3,09 (0,94-10,13); Morte: HR = 2,03 (0,74-5,61)
Walker AM, et al. Pharmacoepidemiology and drug safety 2014 (10)	57.123 (O)	Coorte	Nuovi utilizzatori olmesartan vs altro sartano oppure ACE-i	Morte improvvisa, Morte, Infarto	Nella sottopopolazione diabetica, raddoppio (non significativo) del rischio di morte improvvisa nei trattati con olmesartan
Padwal R, et al. Hypertension 2014 (11)	10.370 (O)	Coorte	Nuovi utilizzatori olmesartan vs altro sartano, con diabete	Ospedalizzazione, Morte	Lieve aumento del rischio di ricovero e/o morte con olmesartan in pazienti con pregressa malattia cardiovascolare. Aumento significativo del rischio di ricovero e non significativo per morte o ricovero nei pazienti con nefropatia

(O): olmesartan; IMA: infarto miocardico acuto; HR: hazard ratio; ACE-i: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

TABELLA II - Descrizione dell'uso dei sartani nella regione Lazio (2015)

Categoria e Sostanze	Spesa lorda pro capite	Spesa lorda totale	DDD/1000 ab. die	Prev. (x1000 ab.)	N. utilizzatori	Età mediana	Rapporto M/F	Costo per Ut (2015)	Costo per DDD o giornata di terapia (2015)
Angiotensina II antag	6,94	€ 40.892.881,50	63,6	61,2	360.339	70	0,95	€ 113,48	0,30
Angiotensina II antag. e diur. (ass)	6,21	€ 36.595.029,20	39,2	53,4	314.377	71	0,78	€ 116,40	0,43
Angiotensina II antag. e calcioantagonisti (ass)	1,27	€ 7.477.068,96	3,7	5,6	33.090	67	1,23	€ 225,96	0,93
Olmesartan Medoxomil	2,65	€ 15.608.762,77	8,7	13,0	76.741	67	0,96	€ 203,40	0,84
Olmesartan Medoxomil e Diuretici	2,15	€ 12.675.437,01	6,9	9,9	58.396	69	0,82	€ 217,06	0,85
Olmesartan Medoxomil e Amlodipina	1,27	€ 7.477.068,96	3,7	5,6	33.090	67	1,23	€ 225,96	0,93
Irbesartan	1,11	€ 6.530.232,87	13,1	12,6	73.976	72	1,02	€ 88,28	0,23
Valsartan e Diuretici	1,10	€ 6.506.003,22	9,7	13,1	77.045	71	0,76	€ 84,44	0,31
Irbesartan e Diuretici	0,95	€ 5.608.781,34	7,9	10,9	64.422	72	0,84	€ 87,06	0,33
Valsartan	0,91	€ 5.365.047,07	13,8	11,6	68.620	71	0,97	€ 78,18	0,18
Losartan	0,89	€ 5.268.228,63	7,9	9,1	53.596	71	0,88	€ 98,30	0,31
Telmisartan	0,88	€ 5.189.476,37	12,4	11,3	66.571	69	0,94	€ 77,95	0,19
Telmisartan e Diuretici	0,78	€ 4.603.439,35	5,6	8,1	47.845	69	0,82	€ 96,22	0,38
Losartan e Diuretici	0,62	€ 3.679.772,27	5,2	7,2	42.163	72	0,70	€ 87,27	0,33
Zofenopril	0,61	€ 3.605.250,77	3,8	6,5	38.524	68	1,03	€ 93,58	0,44
Candesartan e Diuretici	0,48	€ 2.850.943,77	3,4	4,9	28.739	71	0,74	€ 99,20	0,39
Candesartan	0,46	€ 2.694.464,53	7,7	5,1	30.147	70	0,87	€ 89,38	0,16
Eprosartan	0,04	€ 236.675,14	0,2	0,2	1.301	71	0,80	€ 181,92	0,70

che nella stessa realtà regionale circa il 25% degli utilizzatori assume olmesartan (da solo o in associazione) ad alto dosaggio (40 mg) e un quarto di essi risultano anche in trattamento concomitante con antidiabetici.

La rivalutazione del profilo beneficio/rischio di olmesartan e l'analisi dei consumi regionali è stata inclusa nel documento di indirizzo per l'uso appropriato di olmesartan della CoReFa, che ha concordato sulla necessità di porre in atto iniziative volte a evitare l'uso di olmesartan ad alte dosi e/o nei pazienti con diabete (16).

In conclusione, gli elementi riguardanti il profilo di sicurezza di olmesartan andrebbero considerati attentamente dai prescrittori, anche considerando che nei pazienti per cui è indicato il farmaco, sono disponibili molteplici e valide alternative terapeutiche (anche all'interno della stessa classe dei sartani) che, tra l'altro, sono anche più vantaggiose da un punto di vista economico e contribuiscono a garantire la sostenibilità dei SSR.

Si poteva/potrebbe fare di più per il governo dei sartani? Probabilmente sì. Ad esempio dopo le pubblicazioni dei dati sui rischi più elevati di eventi cardiovascolari e gastrointestinali sarebbero auspicabili iniziative centrali volte alla rinegoziazione del prezzo dei farmaci a base di

olmesartan. Anche a livello regionale, sarebbe forse possibile prospettare una maggiore analisi critica che tenga conto di tutti i principi attivi di questa categoria omogenea, discutendo i dati sopra riportati insieme agli specialisti e tenendo conto di opzioni terapeutiche con i migliori dati di efficacia e sicurezza. Ancora, si può agire sull'offerta promuovendo maggiormente la prescrizione dei sartani a brevetto scaduto (da soli o in associazione). Quando emergono condizioni che consigliano lo spostamento di una così ampia popolazione da un farmaco a un altro, per quanto all'interno della stessa categoria omogenea, occorre adottare alcune cautele. Infatti, la possibilità per i pazienti che sono in trattamento con olmesartan di passare a un altro sartano è stata valutata attentamente dalla stessa Autorità francese HAS prevedendo raccomandazioni specifiche al riguardo e una comunicazione mirata al paziente e al prescrittore (1). Ragioni e modi del cambio di terapia sono in questo caso spiegate dettagliatamente prevedendo fino a 6 alternative terapeutiche (di cui 5 prive di brevetto). In fondo, se in Francia è previsto che i pazienti cambino terapia (da olmesartan ad altro sartano o altro anti-ipertensivo) perché non possiamo farlo anche in Italia?

Disclosures

Financial support: The authors are public employees of the regional health authority. No financial support was received for this submission. Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Bibliografia

1. Haute Autorité de Santé France (HAS). Hypertension artérielle (HTA) - Les spécialités à base d'olmesartan sont déremboursées. 2 gennaio 2017. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2640624/fr/hta-les-specialites-a-base-d-olmesartan-son-t-deremboursees.
2. Conseil d'État, Juge des référés, 13 giugno 2016, 399765. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichJuriAdmin.do?idTexte=CETATEXT000032724711>.
3. Ministère des Affaires Sociales et de La Santé. Arrêté du 16 juin 2016 modifiant l'arrêté du 31 mars 2016 portant radiation de spécialités pharmaceutiques de la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale. 21 juin 2016 Journal Officiel de la République Française. https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000032729525.
4. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2016. <http://www.aifa.gov.it/content/lu-so-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2015>.
5. Daiichi Sankyo Group Value Report 2013. <http://docplayer.net/30634781-Fy2010-result-fy2009-result-fy2010-result-fy2011-result-fy2012-result-870-1.html>.
6. FDA Drug Safety Communications: FDA review of cardiovascular risk for diabetics taking hypertension drug olmesartan not conclusive; label updates required. 24.06.2014 <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm251268.htm>.
7. Font M, Spechtenhauser S, Zimola R, et al. Non tutti i sartani sono uguali. Infofarma, 4 settembre 2014. https://www.ulss20.verona.it/data/29/Informazioni/InfoFarma_4_2014.pdf
8. Graham DJ, Zhou EH, McKean S et al. Cardiovascular and mortality risk in elderly Medicare beneficiaries treated with olmesartan versus other angiotensin receptor blockers. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23:331-339.
9. Zhou EH, Gelperin K, Levenson MS, Rose M, Hsueh YH, Graham DJ. Risk of acute myocardial infarction, stroke, or death in patients initiating olmesartan or other angiotensin receptor blockers - a cohort study using the Clinical Practice Research Datalink. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23:340-347.
10. Walker AM, Liang C, Clifford CR, Parker C, Feldman A. Cardiac mortality in users of olmesartan, other angiotensin-receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23:348-356.
11. Padwal R, Lin M, Etminan M, Eurich DT. Comparative effectiveness of olmesartan and other angiotensin receptor blockers in diabetes mellitus: retrospective cohort study. *Hypertension.* 2014;63:977-983.
12. ANSM 15.07.2014. L'ANSM rappelle le risqué d'enteropathies graves chez certains patients traités par l'olmesartan. www.ansm.sante.fr.
13. FDA, march 2013. FDA approves label changes to include intestinal problems (sprue-like enteropathy) linked to blood pressure medicine olmesartan medoxomil. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm359477.htm>.
14. Ianiro G, Bibbò S, Montalto M, Ricci R, Gasbarrini A, Cammarota G. Systematic review: sprue-like enteropathy associated with olmesartan. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40:16-23.
15. Basson M, Mezzarobba M, Weill A, et al. Severe intestinal malabsorption associated with olmesartan: a French nationwide observational cohort study. *Gut.* 2016; 65(10):1664-9.
16. Regione Lazio. Commissione Regionale del Farmaco. Valutazione critica dell'uso appropriato di Olmesartan nella Regione Lazio. 23 gennaio 2017. http://www.deplazio.net/images/stories/files/corefa/olmesartan_30gennaio2017.pdf.