

**ALLEGATO 1**

**Sintesi delle virtù terapeutiche dei farmaci attivi sull'asse Renina-Angiotensina-Aldosterone
in funzione della loro efficacia relativa e del loro costo per il SSN**

ACE-INIBITORI E SARTANI DI PRIMA SCELTA

in assenza di specifiche controindicazioni

Numerosi inibitori dell'enzima convertente l'angiotensina (ACE-inibitori) e inibitori recettoriali dell'angiotensina (sartani) sono autorizzati alla commercializzazione in Italia. Per la maggior parte degli ACE-inibitori la copertura brevettuale è scaduta, come per numerosi sartani. Alcune associazioni fisse (sartano + diuretico) hanno una copertura brevettuale più estesa nel tempo.

Gli ACE-inibitori ed i sartani non differiscono in modo clinicamente significativo tra loro riguardo ad efficacia clinica (riduzione di mortalità globale, mortalità ed eventi cerebro-cardiovascolari)¹ e ad efficacia biologica (riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica) mentre differiscono riguardo al costo.

Al momento attuale, le condizioni cliniche per le quali il Sistema Sanitario Nazionale garantisce la rimborsabilità (oltre all'indicazione) di farmaci inibitori dell'angiotensina II, sono, oltre all'ipertensione arteriosa, le seguenti:

1. patologia renale in pazienti con ipertensione e diabete mellito di tipo 2 con proteinuria $\geq 0,5$ g/die nel contesto di una terapia antiipertensiva. (losartan)
2. malattie renali in pazienti con ipertensione e diabete mellito tipo 2 come parte di un regime di farmaci antiipertensivi (irbesartan)
3. insufficienza cardiaca cronica (in pazienti ≥ 60 anni), quando il trattamento con gli ACE inibitori non è considerato adatto a causa di incompatibilità, specialmente tosse, o controindicazione. I pazienti con insufficienza cardiaca che sono stati stabilizzati con un ACE inibitore non devono essere trasferiti a losartan. I pazienti devono avere una frazione di eiezione del ventricolo sinistro $\leq 40\%$ e devono essere stabilizzati con il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica (losartan)
4. trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica in pazienti adulti quando non possono essere utilizzati ACE inibitori, o come terapia aggiuntiva agli ACE inibitori quando non possono essere utilizzati beta-bloccanti (valsartan)
5. scompenso cardiaco e alterata funzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 40\%$). In aggiunta al trattamento con ACE-inibitori o quando gli ACE-inibitori non siano tollerati (candesartan).

Nei pazienti con ipertensione arteriosa di qualsiasi grado o affetti da una delle condizioni sopra elencate, quando è indicato un intervento farmacologico per la inibizione dell'asse renina-

¹ Cosa risulta dal confronto tra i farmaci (estratto dal PDT ASL Pavia "Ipertensione arteriosa 2010"):

a) Ipertensione – Monoterapia – Mortalità: l'effetto sulla mortalità è stato riportato solo da 8 studi per un totale di 3.492 pazienti. Nessuno di questi studi era stato progettato per misurare la mortalità per qualsiasi causa come esito clinico primario. Nello studio di maggiore durata (12 mesi di osservazione per 369 pazienti) non sono accaduti decessi nel gruppo trattato con Valsartan o nel gruppo di confronto trattato con Ramipril. Negli studi di breve durata il tasso di mortalità variava tra lo 0% e il 2%, con una maggioranza di studi che non riportavano decessi. In nessuno degli studi è stata riscontrata una differenza significativa tra Sartano e ACE- inibitore riguardo alla mortalità.

b) Ipertensione, scompenso cardiaco e malattia cardiovascolare – Mortalità ed esiti compositi che comprendono la mortalità: Monoterapia: Sartani non inferiori ad ACE-Inibitori (2 studi); Sartani simili ad ACE-Inibitori per la mortalità o per gli esiti primari compositi che comprendono la mortalità (5 studi); il primo studio ELITE riportava un vantaggio del Losartan rispetto al Captopril per la morte cardiaca improvvisa. Terapia di combinazione: Sartani simili ad ACE-Inibitori (3 studi).

angiotensina-aldosterone, si raccomanda la prescrizione di ACE-inibitori come prima scelta, riservando la prescrizione dei sartani: in sostituzione degli ACE-inibitori: nei pazienti con tosse prolungata non risolvibile (ovvero non responsiva a trattamento sintomatico) o con anamnesi di angioedema;

- in aggiunta agli ACE-inibitori: nei pazienti con scompenso cardiaco e alterata funzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 40\%$). Quest'ultima combinazione terapeutica va condotta sotto la sorveglianza degli Ambulatori specialistici dedicati.

SDE - Sintesi di Documentazione di Efficacia

2010 aprile	IPERTENSIONE E DISLIPIDEMIE: DA CONTROLLARE, CON MODERAZIONE
2010 aprile	PROTEZIONE CARDIO-METABOLICA: LE CONCLUSIONI DELLO STUDIO NAVIGATOR
2010 marzo	ACE-INIBITORI AL TOP DELLA PREVENZIONE NELL'ISCHEMIA CARDIACA STABILE
2009 novembre	EQUIVALENZA CLINICA DI FARMACI GENERICI E "GRIFFATI" IMPIEGATI PER LE PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

BIBLIOGRAFIA SARTANI

1. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995-1003.
2. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-869.
3. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klingner GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000;355(9215):1582-1587.
4. Dickstein K, Kjeksus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet*. 2002;360(9335):752-760.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851-860.
6. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1893-1906.
7. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1667-1675.
8. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362(9386):767-771.
9. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362(9386):772-776.
10. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-1559.
11. Norris S, Weinstein J, Peterson K, Thakurta S, McDonagh M, Helfand M: Drug Class Review - Direct Renin Inhibitors, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, and Angiotensin II Receptor Blockers. Final Report January 2010. Copyright © 2009 by Oregon Health & Science University Portland, Oregon 97239.
12. Baker WL, Coleman CI, Kluger J, Reinhart KM, Talati R, Quercia R, Phung OJ, White CM. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II-Receptor Blockers for Ischemic Heart Disease. *Ann Intern Med*, 2009; 151:861-71
13. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, Powers, B, Samsa GP, Gray RN. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med*. 2008 Jan 1;148(1):16-29.

14. The ONTARGET Investigators; Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358:1547-1559