



Regione Campania

Il Presidente

COMMISSARIO AD ACTA PER L'ATTUAZIONE DEL
PIANO DI RIENTRO DEL SETTORE SANITARIO
(DELIBERAZIONE CONSIGLIO DEI MINISTRI 28/7/2009)

DECRETO n.14 del 19/03/2010

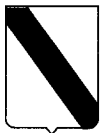
Oggetto: Promozione dell'appropriatezza e razionalizzazione d'uso dei farmaci di classe ATC C09. Riferimento punto n.7 Deliberazione Consiglio dei Ministri del 24/7/2009.

PREMESSO

- che con delibera del Consiglio dei Ministri in data 28 luglio 2009 si è proceduto alla nomina del Presidente pro - tempore della Regione Campania quale Commissario ad acta per il risanamento del servizio sanitario regionale, a norma dell'articolo 4 del decreto-legge 1° ottobre 2007, n. 159, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 novembre 2007, n. 222;
- che con la medesima delibera il Commissario è stato incaricato di dare attuazione al Piano di rientro dai disavanzi del Servizio sanitario regionale campano ed, in via prioritaria, di provvedere alla realizzazione di specifici interventi, identificati in diciotto punti, tenendo conto delle specifiche prescrizioni ed osservazioni comunicate dal Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali e dal Ministero dell'economia e delle finanze, in occasione della preventiva approvazione dei provvedimenti regionali attuativi degli obiettivi previsti dal Piano di rientro, ovvero in occasione delle riunioni di verifica trimestrale ed annuale con il Comitato per la verifica dei livelli essenziali di assistenza ed il tavolo per la verifica degli adempimenti, di cui agli articoli 9 e 12 dell'intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005;
- che tra gli interventi previsti, al punto 7) è disposta la "razionalizzazione della spesa farmaceutica convenzionata, con prioritario riferimento alle misure per l'incremento dell'appropriatezza prescrittiva, e della spesa farmaceutica ospedaliera, finalizzate al suo riallineamento agli obiettivi programmati in sede nazionale";

VISTE

- la DGRC n. 460 del 20.03.2007 "Approvazione del Piano di Rientro dal disavanzo e di riqualificazione e razionalizzazione del Servizio Sanitario Regionale ai fini della sottoscrizione dell'Accordo tra Stato e Regione Campania ai sensi dell'art. 1, comma 180, della legge n. 311/2004";
- la DGRC n. 1882 del 26.11.2008, con la quale, al fine di incentivare l'uso dei farmaci equivalenti, è stato disposto *"che tutti i medici prescrittori, devono prediligere nelle prescrizioni farmaceutiche a pazienti "naive", nell'ambito delle diverse classi terapeutiche, i farmaci equivalenti che abbiano principi attivi con brevetto scaduto, utilizzando le specialità medicinali solo nei casi di documentata intolleranza o possibili interazioni farmacologiche"*, prescrivendo che i Direttori Generali devono *"programmare*



Regione Campania

Il Presidente

COMMISSARIO AD ACTA PER L'ATTUAZIONE DEL
PIANO DI RIENTRO DEL SETTORE SANITARIO
(DELIBERAZIONE CONSIGLIO DEI MINISTRI 28/7/2009)

iniziative di farmacovigilanza attiva sull'uso di farmaci equivalenti al fine di monitorare il rispetto dei criteri di sicurezza e prevenire eventuali distorsioni nel processo distributivo dei farmaci”;

CONSIDERATO

che i dati di spesa farmaceutica territoriale del 2009 mostrano come la Regione Campania non sia ancora allineata al tetto di spesa previsto dalla normativa vigente;

RITENUTO

- a tal riguardo opportuno ribadire la necessità di indirizzare, ove possibile, la prescrizione medica verso i farmaci a brevetto scaduto che rappresentino la scelta più vantaggiosa in termini di rapporto costo-efficacia, nella consapevolezza che il farmaco innovativo riveste comunque un ruolo fondamentale ed insostituibile per la cura del paziente, la sostenibilità e l'efficienza dell'intero sistema salute;
- altresì, rimarcare la necessità dell'osservanza delle linee guida, delle schede tecniche dei farmaci, delle indicazioni terapeutiche approvate dall'AIFA, e, in generale, di tutti gli strumenti di salvaguardia dell'appropriatezza, che assicurando un corretto utilizzo delle risorse, consentono all'intero SSR di perseguire i principi di efficacia, efficienza, economicità nel rispetto dei livelli essenziali di assistenza sanitaria, in generale, e della qualità delle prestazioni erogate, in particolare;

VISTO

il “*Razionale terapeutico per l'uso di farmaci antagonisti ricettoriale dell'Angiotensina II nell'Ipertensione Arteriosa*” trasmesso dall'AOU Federico II con la nota prot. 5909 del 17.03.2010, acquisito al protocollo del Settore Programmazione dell'AGC 19 al n. 242486 del 18.02.2010 (allegato n. 1);

RILEVATO

che dalle Linee Guida nazionali ed internazionali emerge l'appropriatezza dei farmaci che agiscono sul sistema angiotensina-renina nella cura dell'ipertensione;

CONSIDERATO che:

- recenti studi di farmacoutilizzazione evidenziano la maggiore economicità dell'uso degli ace-inibitori rispetto agli antagonisti dell'angiotensina II (sartani) nella cura dell'ipertensione, a parità di efficacia. Tra gli altri, lo studio “**DDD dei sartani nel trattamento dell'ipertensione** Colombo LG, Di Matteo, S. *Highlights on ClinicoEconomics, Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2008; suppl.1, vol 1: 1-8*, con lo specifico obiettivo di verificare i costi di trattamento di alcune classi di farmaci utilizzate nell'ipertensione, ha confrontato i costi delle Defined Daily Dose (DDD) degli ACE inibitori e degli antagonisti dell'angiotensina II (sartani), facendo emergere che la classe terapeutica dei sartani esaminati ha un costo medio per DDD pari a € 0,70, sensibilmente superiore (+ €



Regione Campania

Il Presidente

COMMISSARIO AD ACTA PER L'ATTUAZIONE DEL
PIANO DI RIENTRO DEL SETTORE SANITARIO
(DELIBERAZIONE CONSIGLIO DEI MINISTRI 28/7/2009)

0,23) a quello rilevato per la classe costituita dagli ACE inibitori pari a € 0,47;

- i farmaci appartenenti alla classe Ace-Inibitori (ATC C09A e C09B) rappresentano il 59,87% delle confezioni e il 30,32% della spesa dei farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina, nella spesa nella farmaceutica convenzionata nella Regione Campania;
- viceversa, i farmaci appartenenti alla classe dei sartani (ATC C09C e C09D) rappresentano il 40,09% delle confezioni e il 69,57% della spesa dei farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina, nella spesa nella farmaceutica convenzionata nella Regione Campania. La loro incidenza in Campania, è, pertanto, superiore alla media Italia dove tali classi rappresentano il 36% dei volumi e il 65,5% della spesa;

CAMPANIA - 2009	Confezioni	%		Spesa	%	
C09A ACE INIBITORI NON ASSOCIATI	4.523.071	33,0	59,8	28.464.998,6	15,6	30,3
C09B ACE INIBITORI- ASSOCIAZIONI	3.671.220	26,8		26.657.331,0	14,6	
C09C ANTAGONISTI DELL'ANGIOTENSINA I	2.453.248	17,9	40,0	56.206.559,8	30,9	69,5
C09D ANTAGONISTI DELL'ANGIOTENSINA I	3.033.566	22,1		70.267.690,6	38,6	
		6	9	5	5	7

(Fonte IMS Sfera)

RITENUTO

opportuno evidenziare che i farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina hanno tutti l'indicazione per la cura dell'ipertensione. Inoltre gli ace-inibitori, secondo scheda tecnica, hanno tutti l'indicazione autorizzata nel trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica, fatta eccezione del cilazapril, spirapril, moexipril.

All'interno di questa classe, tra gli altri, si evidenzia il ramipril, farmaco di cui è scaduta, la copertura brevettuale che presenta le più ampie indicazioni autorizzate:

- ipertensione arteriosa;
- prevenzione cardiovascolare: riduzione della morbidità e mortalità cardiovascolare in pazienti con:
 - patologie cardiovascolari aterotrombotiche conclamate (pregresse patologie coronariche o ictus o patologie vascolari periferiche);
 - diabete con almeno un fattore di rischio cardiovascolare;
- trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica;



Regione Campania

Il Presidente

COMMISSARIO AD ACTA PER L'ATTUAZIONE DEL
PIANO DI RIENTRO DEL SETTORE SANITARIO
(DELIBERAZIONE CONSIGLIO DEI MINISTRI 28/7/2009)

- trattamento delle patologie renali:
 - nefropatia glomerulare diabetica incipiente, definita dalla presenza di microalbuminuria;
 - nefropatia glomerulare diabetica conclamata, definita da macroproteinuria in pazienti con almeno un fattore di rischio cardiovascolare;
 - nefropatia glomerulare non diabetica conclamata definita da macroproteinuria $\geq 3\text{g/die}$;
- prevenzione secondaria dopo infarto miocardico acuto: riduzione della mortalità dopo la fase acuta dell'infarto miocardico in pazienti con segni clinici di insufficienza cardiaca quando iniziato dopo 48 ore dall'insorgenza dell'infarto miocardico acuto;

RAVVISATA pertanto, la duplice necessità di implementare, l'utilizzo appropriato dei farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina e contestualmente incrementare la prescrizione dei farmaci a brevetto scaduto;

RITENUTI necessari interventi di carattere farmacoeconomico, nel rispetto dei principi di appropriatezza a garanzia della tutela della salute, che garantiscano la prescrizione del farmaco con il miglior rapporto costo-beneficio, a parità di condizioni ;

RITENUTO di porsi come obiettivo regionale, nell'ambito di un uso appropriato delle risorse disponibili, che l'incidenza massima della prescrizione di confezioni di sartani, sul totale delle confezioni di farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina, non debba superare il 30%;

PRESO ATTO

dell'andamento del consumo nella Regione Campania nell'anno 2009 per i farmaci della classe C09 dei Sartani associati e non associati, ha evidenziato un trend in aumento del numero di confezioni prescritte e conseguentemente un aumento della spesa come di seguito puntualizzato rispetto allo stesso periodo del 2008:

CONFEZIONI			VALORE		
2.008	2.009	%	2.008	2.009	%
2.185.416	2.453.248	+ 12,3	50.789.873,58	56.206.559,88	+ 10,7



Regione Campania

Il Presidente

COMMISSARIO AD ACTA PER L'ATTUAZIONE DEL
PIANO DI RIENTRO DEL SETTORE SANITARIO
(DELIBERAZIONE CONSIGLIO DEI MINISTRI 28/7/2009)

CONSIDERATO

che un maggior impiego del losartan, tra i sartani, a parità di risultati clinici, potrà consentire una riduzione notevole della spesa farmaceutica. Infatti, il losartan, di cui è scaduta la copertura brevettuale, sia singolo che associato, presenta le seguenti indicazioni autorizzate:

- trattamento dell'ipertensione essenziale in adulti e in bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni;
- trattamento della patologia renale in pazienti adulti con ipertensione e diabete mellito di tipo 2 con proteinuria $\geq 0,5$ g/die nel contesto di una terapia antiipertensiva;
- trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica (in pazienti ≥ 60 anni), quando il trattamento con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) 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 clinicamente stabili ed in regime di trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabilizzato;
- riduzione del rischio di ictus in pazienti adulti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra documentata con ECG;

PRESO ATTO

- della recente scadenza brevettuale di farmaci contenenti la molecola del Losartan, semplice ed in associazione;
- dell'inclusione del losartan, semplice ed in associazione, nella lista di trasparenza AIFA dei medicinali inseriti nell'elenco dei farmaci equivalenti (Legge 178/2002) con i relativi prezzi di riferimento aggiornati al 15 marzo 2010;

RITENUTO, pertanto, di porsi come obiettivo regionale, nell'ambito di un uso appropriato delle risorse disponibili, il 50% quale percentuale minima delle confezioni del principio attivo losartan sul totale delle confezioni di sartani non associati e il 50% quale percentuale minima delle confezioni del principio attivo losartan in associazione sul totale delle confezioni di sartani associati;

di dettagliare nell'allegata relazione tecnica d'impatto (allegato n. 2), i risparmi attesi dagli interventi disciplinati dal presente provvedimento;

DECRETA

Per quanto esposto in narrativa e che qui si intende integralmente riportato:

1. di approvare gli allegati n. 1 (*"Razionale terapeutico per l'uso di farmaci antagonisti*



Regione Campania

Il Presidente

COMMISSARIO AD ACTA PER L'ATTUAZIONE DEL
PIANO DI RIENTRO DEL SETTORE SANITARIO
(DELIBERAZIONE CONSIGLIO DEI MINISTRI 28/7/2009)

ricettoriale dell'Angiotensina II nell'Ipertensione Arteriosa") e n. 2 (Relazione tecnica d'impatto), che formano parte integrante del presente provvedimento;

2. di approvare le seguenti misure di promozione dell'appropriatezza e razionalizzazione d'uso dei farmaci della classe ATC C09, alle quali i medici (ove per medici si intendono i Medici di Medicina Generale, i Pediatri di Libera Scelta, gli specialisti ambulatoriali interni e convenzionati esterni, i medici ospedalieri o universitari) devono attenersi rigorosamente all'atto della prescrizione dei farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina;
3. di stabilire, con decorrenza immediata, che:
 - a) l'obiettivo di incidenza massima della prescrizione di confezioni di sartani sul totale delle confezioni di farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina non debba superare il 30%;
 - b) all'interno della categoria dei sartani, l'obiettivo di incidenza minima delle confezioni del principio attivo losartan deve essere pari ad almeno il 50% del totale delle confezioni di sartani non associati e l'obiettivo di incidenza minima delle confezioni del principio attivo losartan in associazione deve essere pari ad almeno il 50% del totale delle confezioni di sartani associati;
 - c) all'interno della categoria degli ace-inibitori, i medici prescrittori dovranno prediligere le molecole a brevetto scaduto;
 - d) nel rispetto delle indicazioni terapeutiche approvate dall'AIFA, nelle prescrizioni di farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina a pazienti "naïve", ovvero mai trattati in precedenza, tutti i medici prescrittori devono prediligere i farmaci a brevetto scaduto, utilizzando le specialità medicinali solo nei casi di indicazioni non coperte, di documentata intolleranza o possibili interazioni farmacologiche;
 - e) gli obiettivi disciplinati in questo punto vanno riferiti alla data di entrata in vigore del presente provvedimento;
4. i rappresentanti legali delle Aziende Sanitarie, delle Aziende Ospedaliere e dei Policlinici Universitari dovranno adottare i provvedimenti necessari alla stretta osservanza del presente decreto, attivando iniziative tese a monitorare le prescrizioni, l'andamento della spesa relativa ai farmaci della classe che agiscono sul sistema renina-angiotensina, e la sicurezza con specifiche iniziative di farmacovigilanza attiva;
5. gli uffici di coordinamento delle attività distrettuali ai sensi del comma 2 dell'art. 3-sexies del D.Lgs. 502 del 30.12.1992 e s.m.i. verificheranno mensilmente, in collaborazione con le Aree farmaceutiche aziendali, il grado di conseguimento degli obiettivi assegnati con il presente provvedimento;
6. delle modalità attuative, dei controlli implementati, dei loro esiti, degli interventi correttivi adottati, nonché, soprattutto, del grado di conseguimento degli obiettivi, i rappresentanti legali delle Aziende sanitarie relazioneranno in sede di monitoraggio e verifica trimestrale dei conti presso il Settore Programmazione dell'Assessorato alla Sanità, a partire dalla



Regione Campania

Il Presidente

COMMISSARIO AD ACTA PER L'ATTUAZIONE DEL
PIANO DI RIENTRO DEL SETTORE SANITARIO
(DELIBERAZIONE CONSIGLIO DEI MINISTRI 28/7/2009)

verifica relativa al secondo trimestre del 2010, fornendo, in ogni caso alla struttura commissariale tempestive informazioni sulle eventuali criticità in ordine al conseguimento degli obiettivi prefissati;

7. il monitoraggio degli effetti del presente provvedimento sarà effettuato dal gruppo di lavoro costituito con il decreto commissario ad acta n. 15 del 30.11.2009;
8. le misure previste nei precedenti punti costituiscono obiettivi prioritari per Direttori Generali e Commissari straordinari delle Aziende Sanitarie e la loro attuazione sarà valutato ai fini della conferma o revoca dell'incarico medesimo;
9. di inviare il presente provvedimento all'Assessore alla Sanità, al Settore 19-01 Programmazione Sanitaria, al Settore 20-01 Prevenzione, Assistenza Sanitaria, Igiene Sanitaria, al Settore 20-04 Farmaceutico, per quanto di rispettiva competenza, nonché, ad esclusione dell'Allegato n. 2, al Settore 01-02 Stampa, Documentazione, Informazione e Bollettino Ufficiale per la pubblicazione.

Il Subcommissario ad acta
Dott. G. Zucarelli

L'Assessore alla Sanità
Prof. M.L. Santangelo

Il Coordinatore dell'Area n. 19
Dott. A. D'Ascoli

Il Coordinatore dell'Area n. 20
Dott. M. Vasco

Il Dirigente Settore Farmaceutico
M. De Forni

Il Dirigente del Servizio
Compensazione della mobilità
sanitaria intra ed extraregionale.
Patrimonio delle AA.SS.
Dott. Luigi Ricci

Il Funzionario
Settore Farmaceutico
Dott. F. Fiorentino

**Il Commissario ad acta
Antonio Bassolino**



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento Universitario di Medicina Clinica Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche

Direttore: Prof. Massimo Chiariello

Razionale terapeutico per l'uso di farmaci antagonisti recettoriali dell'Angiotensina II nell'Ipertensione Arteriosa

Introduzione

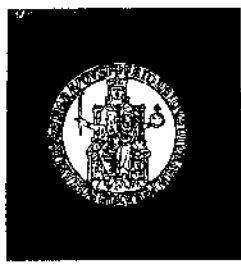
I sartani, anche noti come ARB (Angiotensin receptor blockers), sono farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) bloccando selettivamente il recettore AT1 dell'angiotensina II, peptide che controlla il tono vascolare e il riassorbimento del sodio. Essendo un vasocostrittore, l'angiotensina II provoca la contrazione della muscolatura vascolare, causando di conseguenza un innalzamento della pressione sanguigna. Per comprendere l'importanza della selettività del blocco dei recettori AT1 è opportuno fare una premessa sui. Sono stati descritti quattro tipi di recettori dell'angiotensina II, ma il tipo 1 e il tipo 2 sono stati caratterizzati meglio. Il recettore AT1, associato alla proteina Gq, è espresso costitutivamente, stimola la proliferazione cellulare e media risposte di tipo vasocostrittivo. Il recettore AT2, associato alla proteina Gi, induce invece una risposta di tipo vasodilatatorio, stimolando la produzione di ossido nitrico, ed ha un effetto di tipo antiproliferativo. Bloccando il recettore responsabile della vasocostrizione arteriolare, i sartani lasciano quindi i siti recettoriali AT2 liberi di interagire con l'angiotensina II circolante, dando così luogo ad una spiccata azione antiipertensiva.

I sartani, agiscono pertanto con un meccanismo diverso dagli ACE-Inibitori (ACE-I) che intervengono invece sulla formazione della stessa angiotensina II. Gli ACE-inibitori agiscono infatti sull'enzima ACE (Angiotensin Converting Enzyme), che converte l'angiotensina I nell'angiotensina II. Gli ACE-inibitori quindi depotenziano indirettamente sia gli AT1 che gli AT2, i sartani invece agiscono solo sui recettori AT1, potenziando quindi indirettamente l'azione dei recettori AT2. I sartani sono stati spesso presentati come farmaci alternativi agli ACE-I, in quanto ugualmente efficaci, ma con una minore incidenza di effetti collaterali. A partire da ciò, i sartani tendono a soppiantare gli ACE-I nella prescrizione anche se non esistono studi che ne abbiano dimostrato la superiorità. Grandi trials hanno evidenziato la capacità dei sartani di esercitare un

Via S. Pansini 5, 80131 Napoli, Italy

Direzione: Tel. +39 (0)81 7462264 - Fax +39 (0)81 7462229

Segreteria Amministrativa: Tel. +39 (0)81 7464374 - Fax +39 (0)81 7463894



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento Universitario di Medicina Clinica Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche

Direttore: Prof. Massimo Chiariello

forte effetto protettivo a livello cardiaco, renale e soprattutto cerebrale, mentre in base ai risultati di alcuni studi risulta che gli ACE-inibitori svolgono principalmente un effetto nefroprotettivo e cardioprotettivo. I sartani, così come gli ACE-I, sono meno efficaci nel ridurre la pressione sanguigna nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti non di colore, anche se questa differenza può essere sormontata utilizzando dosi più elevate.

Oltre all'uso come antiipertensivi, i sartani hanno anche altre specifiche indicazioni terapeutiche, supportate da numerosi studi clinici randomizzati e controllati: l'insufficienza cardiaca, la nefropatia diabetica, l'infarto miocardico recente (< 10 giorni) e la prevenzione dell'ictus in pazienti ipertesi ad alto rischio, come descritto nella Tabella 1.

Cenni storici

I primi tentativi di sviluppare farmaci che contrastassero l'azione dell'angiotensina II si concentrarono soprattutto sullo sviluppo di analoghi peptidici dell'angiotensina II, come la saralasina, che però non possedevano scarsa rilevanza clinica data l'assenza di biodisponibilità per via orale. La ricerca si concentrò quindi sullo sviluppo di antagonisti recettoriali ma solo negli anni 90 si arrivò, nei laboratori del prof. Timmermans (PC Wong, WA Price Jr, AT Chiu, JV Duncia, DJ Carini, RR Wexler, AL Johnson and PB Timmermans. Hypotensive action of DuP 753, an angiotensin II antagonist, in spontaneously hypertensive rats. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. Hypertension 1990:Vol 15,459-468.), alla messa a punto del DuP753 (che sarebbe poi diventato il losartan), il primo antagonista non peptidico dei recettori dell'angiotensina II attivo per via orale, approvato nel 1995 per l'uso clinico negli Stati Uniti d'America dalla Food and Drug Administration (FDA). Dopo il losartan molti altri sartani sono entrati in commercio e nella pratica clinica: valsartan, irbesartan, eprosartan, candesartan, telmisartan, olmesartan.

Via S. Pansini 5, 80131 Napoli, Italy

Direzione: Tel. +39 (0)81 7462264 - Fax +39 (0)81 7462229

Segreteria Amministrativa: Tel. +39 (0)81 7464374 - Fax +39 (0)81 7463894



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento Universitario di Medicina Clinica Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche

Direttore: Prof. Massimo Chiariello

Principali studi clinici ed evidenze terapeutiche

LOSARTAN

LIFE: Lo studio LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study*) ha dato importanti contributi riguardo l'effetto cerebroprotettivo dei sartani e della loro efficacia nella prevenzione del danno d'organo. Presentato per la prima volta alle Scientific Sessions dell'American College of Cardiology del 2002 e pubblicato su *The Lancet*, lo studio ha dimostrato la superiorità dell'antagonista dell'angiotensina II - il losartan - rispetto al beta bloccante - l'atenololo - in pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra. Il losartan, infatti, a parità di riduzione pressoria registrata, ha determinato un maggior beneficio in termini di riduzione di morbidità e mortalità cardiovascolare. In particolare, con il losartan si è ottenuta una superiore riduzione del rischio combinato di mortalità cardiovascolare, ictus e infarto del miocardio (-13 %). Inoltre, il risultato favorevole nel gruppo con losartan è principalmente originato da una riduzione significativa dell'incidenza di ictus fatale e non fatale pari al 25% (Dahlöf B et al. *Lancet* 2002 Mar 23;359(9311):995-10039. Questo studio continua ad essere una fonte di ulteriori evidenze, derivate da analisi successive alla chiusura dello studio e originariamente non inserite nel contesto della ricerca. In particolare, dallo studio LIFE deriva l'evidenza dell'azione preventiva sulla insorgenza e recidiva della fibrillazione atriale del Losartan.

RENAAL: (*Reduction of Endpoints in Non-insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan*) ha valutato il ruolo del losartan nei pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia. Sono stati arruolati 1513 pazienti, randomizzati a ricevere losartan (da 50 a 100 mg/die) o placebo, oltre ad un trattamento antipertensivo convenzionale per un periodo medio di 3-4 anni. Il losartan ha ridotto l'incidenza dell'aumento di due volte della concentrazione sierica di creatinina (riduzione del rischio: 25%; $p = 0.006$) e della malattia renale a stadio terminale (riduzione del rischio: 28%; $p = 0.002$). Il livello di proteinuria si è ridotto del 35% con il losartan ($p < 0.001$ nei confronti del placebo). Questo studio ha dimostrato che il losartan produce significativi benefici a livello renale nei pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia (Brenner BM et al, *N Engl J Med* 2001; 345: 861-8699).

Via S. Pansini 5, 80131 Napoli, Italy

Direzione: Tel. +39 (0)81 7462264 - Fax +39 (0)81 7462229

Segreteria Amministrativa: Tel. +39 (0)81 7464374 - Fax +39 (0)81 7463894



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento Universitario di Medicina Clinica Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche

Direttore: Prof. Massimo Chiariello

ELITE II: (*Evaluation of Losartan In The Elderly II*): Sono stati arruolati 3152 pazienti (1578 trattati con losartan, 1574 con captopril), di età maggiore a 60 anni (85% > 65 anni) con scompenso cardiaco sintomatico in classe NYHA II (52%), III (43%), o IV (5%), e frazione di eiezione del ventricolo sinistro = 40%. Non sono state osservate differenze significative sulla mortalità globale (17.7% vs 15.9%; $p = 0.16$), sulla morte improvvisa o su arresto cardiaco rianimato (9.0% vs 7.3%; $p = 0.08$) tra il gruppo trattato con losartan e il gruppo con captopril (Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton. *Lancet* 2000;355:1582-1587).

EPROSARTAN

EMSG: Dimostrazione dell'efficacia dell'eprosartan nel trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale (Hedner T et al. Efficacy and tolerance of one or two daily doses of eprosartan in essential hypertension. The Eprosartan Multinational Study Group. *J Hypertens* 1999; 17: 129-136.)

MOSES: (*MOrbidity and mortality after Stroke - Eprosartan vs nitrendipine in Secondary prevention*) ha confrontato, l'eprosartan, con un calcio-antagonista, la nitrendipina in pazienti ipertesi con storia di malattia cerebrovascolare. I pazienti sono stati valutati a differenti intervalli di tempo fino a un massimo di 48 mesi con misurazioni di pressione sia clinica che ambulatoriale. L'end-point primario dello studio era la mortalità totale ed il numero di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari verificatisi durante lo studio (Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC. Morbidity and mortality after stroke- Eprosartan compared with Nitrendipine for secondary prevention. *Stroke*. 2005; 36: 1218-1226). I risultati dello studio, hanno evidenziato come, a parità di riduzione della pressione arteriosa, l'eprosartan, rispetto ad un calcio-antagonista diidropiridinico già validato per la prevenzione primaria degli eventi cerebrovascolari, possa fornire ai pazienti, con pregresso ictus, vantaggi significativi sulla prevenzione delle recidive e della mortalità e morbidità cardiovascolari. In Italia

Via S. Pansini 5, 80131 Napoli, Italy

Direzione: Tel. +39 (0)81 7462264 - Fax +39 (0)81 7462229

Segreteria Amministrativa: Tel. +39 (0)81 7464374 - Fax +39 (0)81 7463894



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento Universitario di Medicina Clinica Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche

Direttore: Prof. Massimo Chiariello

però la prevenzione dello stroke non è ancora annoverata tra le indicazioni terapeutiche dell'eprosartan.

VALSARTAN

VALIANT: (*Valsartan in Acute Myocardial INfarction Trial*); è stato disegnato per confrontare valsartan e l'associazione valsartan+captopril rispetto a captopril da solo nel migliorare la sopravvivenza di un vasto gruppo di pazienti con IMA ad alto rischio. Lo studio, condotto in doppio cieco, ha randomizzato 14.703 pazienti colpiti da IMA, con funzione ventricolare sinistra compromessa ($FE \leq 35\%$ all'ecografia o angiografia con mezzo di contrasto) e sintomi di scompenso cardiaco acuto. I risultati dello studio VALIANT hanno dimostrato, in termini di reale equivalenza statistica, la sovrapponibile efficacia protettiva di valsartan rispetto a captopril.

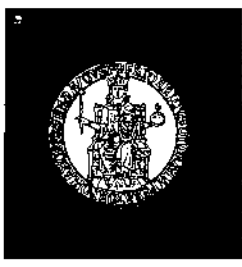
ValHeFT: (*Valsartan Heart Failure Trial*); Studio condotto su 5010 pazienti, con insufficienza cardiaca di classe NYHA II-IV, con una frazione di eiezione $< 40\%$ e presenza di dilatazione ventricolare sinistra. E' stata dimostrata una riduzione significativa nella mortalità e morbilità combinata per l'insufficienza cardiaca nel gruppo trattato con valsartan rispetto al gruppo con placebo ($p = 0.009$). Il valsartan inoltre ha portato miglioramento nella classe NYHA, nella frazione di eiezione e nella qualità di vita rispetto al placebo ($p < 0.01$). J Card Fail 1999;5:155-160; N Engl J Med 2001;345:1667-1675

VALUE: (*Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*) questo studio ha confrontato un regime a base di Valsartan (80 mg/die) con un regime a base di Amlodipina (5 mg/die) in 12.245 pazienti con ipertensione, a rischio di complicanze cardiovascolari per l'esistenza di malattie coesistenti o fattori di rischio, come diabete, storia di ictus, coronaropatia. La percentuale di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia è stata del 4,6% nel regime a base di Valsartan contro il 5,3% del regime con Amlodipina (Mann J. Julius S. Blood Press 1998;7:176-83).

Via S. Pansini 5, 80131 Napoli, Italy

Direzione: Tel. +39 (0)81 7462264 - Fax +39 (0)81 7462229

Segreteria Amministrativa: Tel. +39 (0)81 7461374 - Fax +39 (0)81 7463894



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento Universitario di Medicina Clinica Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche

Direttore: Prof. Massimo Chiariello

CANDESARTAN

CHARM: (*Candesartan in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*) In questo studio sono stati arruolati 7.599 pazienti affetti da scompenso cardiaco, suddivisi in tre gruppi:

- CHARM-Added: il candesartan oppure il placebo vennero aggiunti all'ACE-I : il candesartan ha ridotto in modo significativo del 15% l'end-point primario di morte cardiovascolare o infarto miocardico non-fatale.

- CHARM-Alternative: il candesartan oppure il placebo sono stati utilizzati in pazienti che non tolleravano l'ACE-I e che quindi assumevano solo le altre terapie standard dello scompenso: il candesartan ha ridotto in modo significativo l'end-point primario del 23% ma solo grazie ad una riduzione dei ricoveri e non della mortalità cardiovascolare.

- CHARM-Preserved: il candesartan o il placebo sono stati utilizzati in soggetti con scompenso cardiaco diastolico (cioè con frazione di eiezione > 40%); non si è avuta nessuna differenza tra i due gruppi per quanto riguarda l'end-point primario.

I tre bracci sono stati poi assemblati per comporre il CHARM-Overall il cui end-point primario era la mortalità totale: con il candesartan si è ottenuta una riduzione non significativa del 9% ($P = 0.055$) (Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, Held P, McMurray J, Ohlin G, Olofsson B, Östergren J, Yusuf S. *J Cardiac Failure* 1999;5:276-82).

IRBESARTAN

IRMA2: (*IRbesartan MicroAlbuminuria Type 2 Diabetes Mellitus in Hypertensive Patients*); Questo studio ha mostrato che irbesartan riduce il rischio di progressione delle patologie renali nei pazienti ipertesi con forme diabetiche di tipo 2 e microalbuminuria, un marcatore delle prime fasi della malattia renale. Nei pazienti trattati con 300 milligrammi di irbesartan al giorno per circa due

Via S. Pansini 5, 80131 Napoli, Italy

Direzione: Tel. +39 (0)81 7462264 - Fax +39 (0)81 7462229

Segreteria Amministrativa: Tel. +39 (0)81 7464374 - Fax +39 (0)81 7463894



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento Universitario di Medicina Clinica Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche

Direttore: Prof. Massimo Chiariello

anni, la riduzione del rischio relativo per lo sviluppo di una proteinuria manifesta rispetto al gruppo di controllo (placebo più due altri farmaci consentiti per la riduzione della pressione arteriosa) è stata del 70% ($P < 0.001$) (N Engl J Med 2001; 345: 870-87).

IDNT: (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*); Lo studio ha dimostrato che l'irbesartan somministrato per una media di 2.6 anni rallenta del 20% ($P = 0.02$) la progressione della nefropatia diabetica in termini di raddoppiamento dei livelli di creatinina serica e di sviluppo della patologia renale allo stadio conclusivo, con le correlate conseguenze (dialisi, trapianto, morte) rispetto al gruppo di controllo (placebo più due altri farmaci consentiti per la riduzione della pressione arteriosa) e del 23% ($P = 0.006$) rispetto all'amlodipina nei pazienti ipertesi affetti da nefropatia manifesta per via diabetica di tipo 2 (N Engl J Med 2001; 345: 851-860).

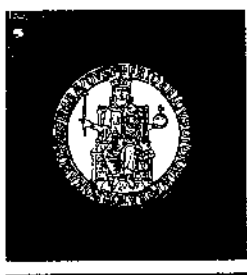
TELMISARTAN

ONTARGET: (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*); I risultati di questo studio dimostrano che il telmisartan è altrettanto efficace dell'attuale standard terapeutico d'eccellenza, il ramipril, nel ridurre il rischio di morte per cause cardiovascolari, di infarto del miocardio, di ictus e ricovero per insufficienza cardiaca congestizia in una vasta gamma di pazienti a elevato rischio cardiovascolare. Nello studio, di non inferiorità, sono stati arruolati 25.620 pazienti con coronaropatia, diabete o più fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi, di età > 55 anni, ma senza evidenza di scompenso cardiaco. I risultati dello studio dimostrano inoltre che telmisartan ha una migliore tollerabilità (Yusuf S et al, for the ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events (N Engl J Med 2008 Apr 10; 358:1547-1559).

Via S. Pansini 5, 80131 Napoli, Italy

Direzione: Tel. +39 (0)81 7462264 - Fax +39 (0)81 7462229

Segreteria Amministrativa: Tel. +39 (0)81 7464374 - Fax +39 (0)81 7463894



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento Universitario di Medicina Clinica Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche

Direttore: Prof. Massimo Chiariello

OLMESARTAN

L'efficacia di Olmesartan nel trattamento dell'ipertensione arteriosa è stata valutata in numerosi trial clinici sia in monoterapia che in terapia di associazione. Una metanalisi raccoglie i dati di 7 trial clinici randomizzati di fase II e III, in doppio cieco, controllati con placebo, per un totale di 1777 pazienti. La metanalisi valutò 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 (Giles et al, Am J Hypertens 2004).

Conclusioni

In base alle evidenze su descritte, è evidente che le indicazioni all'uso di un sartano rispetto ad un altro nell'ipertensione arteriosa non complicata non può essere dettata dalla superiorità di un farmaco rispetto ad un altro, in quanto questa non è presente. Tuttavia, in presenza di particolari condizioni che complicano il quadro clinico, l'appropriatezza della prescrizione impone una scelta su alcuni farmaci. In particolare, in presenza di elevato rischio di ictus, il losartan è l'unico farmaco ad avere indicazione approvata dall'AIFA. Nel paziente con infarto del miocardio recente, l'indicazione in scheda tecnica la ha solo il valsartan. Infine, nell'iperteso diabetico, la protezione renale è stata inserita in scheda tecnica per l'irbesartan e losartan. Nello scompenso cardiaco, sia associato all'ipertensione arteriosa che nel paziente non iperteso, losartan, candesartan e valsartan presentano tutti e tre indicazioni all'utilizzo, partendo da bassi dosaggi fino a raggiungere la massima dose tollerata.

Via S. Pansini 5, 80131 Napoli, Italy

Direzione: Tel. +39 (0)81 7462264 - Fax +39 (0)81 7462229

Segreteria Amministrativa: Tel. +39 (0)81 7464374 - Fax +39 (0)81 7463894



Tabella 1. Parametri farmacocinetici e indicazioni terapeutiche dei sartani (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA)

	Losartan	Eprosartan	Valsartan	Irbesartan	Candesartan	Telmisartan	Olmesartan
Emivita (ore)	2	5-8	6	11-15	9-12	24	13
Biodisponibilità (%)	33	13	25	70	15	50	26
Ipertensione arteriosa essenziale	X	X	X	X	X	X	X
Insufficienza cardiaca	X		X		X		
Infarto del miocardio recente (<10gg)			X				
Nefropatia diabetica	X			X			
Riduzione del rischio di stroke	X						
Prevenzione della fibrillazione atriale	X			X			

Allegato n. 2

RELAZIONE TECNICA D'IMPATTO

Si riportano, preliminarmente, i dati di consumo relativi al 2009 e i prezzi medi di ace-inibitori e sartani:

CAMPANIA	Confezioni 2009	%		2009 Spesa €	%	
C09A ACE INIBITORI NON ASSOCIATI	4.523.071	33,05	59,87	28.464.999	15,66	30,32
C09B ACE INIBITORI- ASSOCIAZIONI	3.671.220	26,82		26.657.331	14,66	
TOTALE ACE INIBITORI	8.197.291			55.122.330		
PREZZO MEDIO ACE INIBITORI				€ 6,72		
C09C ANTAGONISTI DELL'ANGIOTENSINA I	2.453.248	17,92	40,09	56.206.560	30,92	69,57
C09D ANTAGONISTI DELL'ANGIOTENSINA I	3.033.566	22,16		70.267.691	38,65	
TOTALE ANTAGONISTI DELL'ANGIOTENSINA	5.486.814			126.474.251		
PREZZO MEDIO ANTAGONISTI DELL'ANGIOT				€ 23,05		
TOT. FARMACI CHE AGISCONO SUL SISTEMA RENINA - ANGIOTENSINA	13.684.105			181.596.580		

(Fonte IMS Sfera - tranne elaborazione prezzi medi)

Il provvedimento stabilisce, quale primo obiettivo, che l'incidenza massima della prescrizione di confezioni di sartani sul totale delle confezioni di farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina non debba superare il 30% per l'anno 2010. Ciò comporta lo spostamento di prescrizione di 1.381.583 confezioni a favore degli ace-inibitori e un analogo decremento per i sartani. Questo riposizionamento del mercato, ai prezzi vigenti nel 2009, dovrebbe generare risparmi per 22,6 milioni di euro come illustrato nella seguente tabella:

OBIETTIVO 1			
OBIETTIVO 70% ACE - 30% SARTANI			
C09A + C09B	9.578.874	€ 6,72	64.370.030
C09C + C09D	4.105.232	€ 23,05	94.625.586
TOTALE			158.995.616
RISPARMIO OBIETTIVO 1 (181.596.580 - 158.995.616)			22.600.964

Il decreto, poi, nell'ambito della categoria dei sartani, incentiva l'uso del farmaco equivalente contenente il principio attivo, losartan, con l'obiettivo di copertura del mercato di almeno il 50%.

In relazione a quanto previsto dal primo obiettivo, le confezioni di sartani non dovranno superare il 30% del totale del mercato dei farmaci che agiscono sul sistema renina – angiotensina, ovvero 4.105.232 di confezioni, equamente ripartite fra molecole a brevetto scaduto (losartan) e molecole con brevetto in corso.

Il prezzo medio (€ 9,85) del losartan è calcolato sulla base dei prezzi delle liste di trasparenza AIFA per le confezioni più utilizzate di losartan semplice (€ 10,52) ed in associazione (€ 9,32), ponderate con i consumi. La spesa ottenuta, € 67,5 milioni, è stata poi confrontata con la spesa dei sartani ai prezzi medi del 2009, con un risparmio superiore a 27 milioni di euro.

OBIETTIVO FARMACO GENERICO LOSARTAN AL 50% MERCATO SARTANI

OBIETTIVO 2		
OBIETTIVO LOSARTAN 50% SU SARTANI		
UNITA' SARTANI 30%		4.105.232
PREZZO MEDIO SPECIALITA'		€ 23,05
PREZZO MEDIO GENERICO		
LOSARTAN 50 mg.	€ 10,52	
LOSARTAN più IDROCLOROTIEZIDE 100 mg. /25 mg.	€ 9,32	
PREZZO MEDIO PONDERATO GENERICI		€ 9,86
15% generico losartan	2.052.615 x € 9,86	20.231.690
15% specialità sartani	2.052.615 x € 23,05	47.312.793
TOTOLE SPESA SARTANI CON 50% LOSARTAN		67.544.483
SPESA 30% SARTANI		94.625.586
RISPARMIO OBIETTIVO 2	94.625.586 - 67.523.957	27. 081.103

I risparmi attesi sono, pertanto: € 22.600.964 + € 27. 081.103 = € 49.682.067, che occorre rapportare al periodo di vigenza del provvedimento.