

Telmisartan: aspettative e delusioni

Introduzione

La riduzione della mortalità e della morbilità per malattie cardiovascolari (CV) deve essere l'obiettivo primario del trattamento antipertensivo, oltre la riduzione pressoria ed in associazione alle modificazioni dello stile di vita. La disponibilità di farmaci o associazioni che raggiungano questo target in sicurezza può migliorare gli esiti e la compliance dei pazienti.

Nell'anno in corso, c'è stata molta aspettativa da parte della comunità scientifica per i risultati di alcuni studi clinici, condotti su ampie popolazioni (oltre 50.000 pazienti), che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza a lungo termine del telmisartan, in tipologie di pazienti differenti. In particolare erano attesi i risultati dello studio ONTARGET¹ (*The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial*), che viene descritto e commentato in questo articolo. Si tratta di un mega-trial volto a definire il reale beneficio clinico del telmisartan un antagonista recettoriale dell'angiotensina II (ARB), nei confronti del ramipril, un ACE-inibitore (ACE-I: inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina) con solide evidenze sia sul raggiungimento del target pressorio, sia sull'efficacia nella prevenzione degli eventi CV. È stata inoltre valutata efficacia e sicurezza della loro associazione.

La prevenzione secondaria dello stroke è stata invece oggetto dello studio PRoFESS², pubblicato a fine agosto sul *New England Journal of Medicine*; trial clinico con disegno fattoriale 2x2 su un'ampia popolazione, in cui telmisartan veniva aggiunto a due diverse combinazioni di farmaci antiaggreganti piastrinici, aspirina/dipiridamolo e clopidogrel. Questo studio, che non verrà approfondito in questa sede, ha dimostrato che il telmisartan non è superiore al placebo nel ridurre le recidive di ictus.

Successivamente, a settembre 2008, sono stati pubblicati su *Lancet* i risultati dello studio TRANSCEND³ (*Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease*), una "costola" dello studio ONTARGET con il medesimo disegno, su una popolazione selezionata di pazienti intolleranti al ramipril. Questa analisi ha essenzialmente confermato la tollerabilità del telmisartan.

Titolo: Telmisartan, ramipril, o la loro associazione nei pazienti ad alto rischio per eventi vascolari.

Titolo originale: *Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events.*

Autori: Yusuf S et al.

for The ONTARGET Investigators.

Rivista: *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.

Lo scopo di questo articolo è di analizzare i risultati dello studio ONTARGET e discutere le ricadute cliniche e regolatorie.

Contesto e motivazione della ricerca

Studi clinici randomizzati e controllati hanno dimostrato che gli ACE-I riducono la mortalità e morbilità per cause CV in pazienti con malattia vascolare o diabete mellito ad alto rischio senza scompenso cardiaco (ad esempio, perindopril nello studio EUROPA⁴ e ramipril nello studio HOPE⁵).

Fino ad oggi, nella stessa popolazione di pazienti ad alto rischio, il ruolo degli ARB (*Angiotensin Receptor Blockers*) o sartani, utilizzati in alternativa e/o in associazione agli ACE-I nella prevenzione degli eventi CV, non era stato studiato a fondo.

Scopo dello studio ONTARGET è stato quello di valutare se telmisartan 80 mg/die fosse non-inferiore a ramipril 10 mg/die e se l'associazione dei due farmaci fosse superiore al ramipril nel prevenire eventi vascolari in pazienti con malattia CV o diabete mellito ad alto rischio senza scompenso cardiaco.

Metodi

Lo studio ONTARGET è uno studio di non inferiorità che è stato condotto in 733 Centri in 40 Paesi. Ha arruolato 25.620 pazienti di età > 55 anni, con pregressa

malattia vascolare (coronaropatia, ictus, attacco ischemico transitorio, arteriopatia periferica) o diabete ad alto rischio senza scompenso cardiaco.

Dopo un periodo di run-in di tre settimane in singolo cieco (ramipril fino a 5 mg e telmisartan fino a 40 mg), i pazienti sono stati randomizzati al trattamento in doppio cieco con ramipril 10 mg/die (n=8576), telmisartan 80 mg/die (n=8542) o l'associazione di entrambi agli stessi dosaggi (n=8502).

I pazienti al baseline si presentavano con le seguenti principali caratteristiche: 85% con malattie CV, 38% con diabete, 27% donne, 69% con ipertensione arteriosa.

Le misure di esito erano costituite da un end-point composito di morte per cause CV, infarto miocardico acuto (IMA), stroke o ricovero ospedaliero per scompenso cardiaco; l'end-point secondario principale era il medesimo dello studio HOPE, ovvero morte per cause CV, IMA e stroke.

Risultati

Durante il periodo di studio, nel gruppo di pazienti trattati con telmisartan si è registrata una riduzione della pressione arteriosa (PA) media di 0,9/0,6 mmHg rispetto al gruppo trattato con ramipril, così come nel gruppo trattato con l'associazione di ramipril e telmisartan si è verificata una riduzione della PA media di 2,4/1,4mmHg rispetto al gruppo trattato con ramipril.

Il numero di pazienti con un aumento della potassiemia oltre 5,5 mmol/l era simile nel gruppo ramipril (n=283) e nel gruppo telmisartan (n=287) ma era significativamente più alto nel gruppo ramipril + telmisartan (n=480) (480 vs 283, $P<0,001$) rispetto al gruppo trattato con ramipril.

Il numero di pazienti in cui si raddoppiava il livello della creatinemia era altresì simile nei tre gruppi.

Ad un follow-up medio di 56 mesi, l'end-point primario si è verificato in 1412 pazienti nel gruppo assegnato al ramipril (16,5%), rispetto a 1423 pazienti nel gruppo assegnato al telmisartan (16,7%) (RR 1,01; intervallo di confidenza 95% [IC] 0,94 -1,09).

Rispetto al gruppo con ramipril, il gruppo in trattamento con telmisartan ha evidenziato una incidenza più bassa di tosse (1,1% vs 4,2%, $P<0,001$) e angioedema (0,1% vs 0,3%, $P=0,01$) e una incidenza maggiore di sintomi di ipotensione (2,6% vs 1,7%, $P<0,001$); la frequenza di sincope è risultata la stessa nei due gruppi (0,2%).

Nella terapia di associazione, l'end-point primario si è registrato in 1386 pazienti (16,3%) rispetto al gruppo con ramipril (16,5%) (RR 0,99; 95% IC 0,92 -1,07); si è verificato inoltre un incremento del rischio di sintomi

ipotensivi (4,8% vs 1,7%, $P<0,001$), sincope (0,3% vs 0,2%, $P=0,03$) e disfunzione renale (13,5% vs 10,2%, $P<0,001$) rispetto all'ACE-I in monoterapia.

Per gli outcome secondari non è stata evidenziata alcuna differenza nella frequenza, eccetto che per la disfunzione renale: nel gruppo ramipril si è verificata in 871 pazienti (10,2%), nel gruppo telmisartan in 906 (10,6%) (RR di insufficienza renale =1,04), nell'associazione in 1148 (13,5%) (RR =1,33 ramipril + telmisartan vs ramipril, $P<0,001$).

Conclusioni

Lo studio ONTARGET ha dimostrato che telmisartan è equivalente al ramipril nel ridurre la mortalità e la morbilità per cause CV, in pazienti con malattia vascolare o diabete ad alto rischio (figure 1 e 2), ed è associato a minore incidenza di angioedema e tosse.

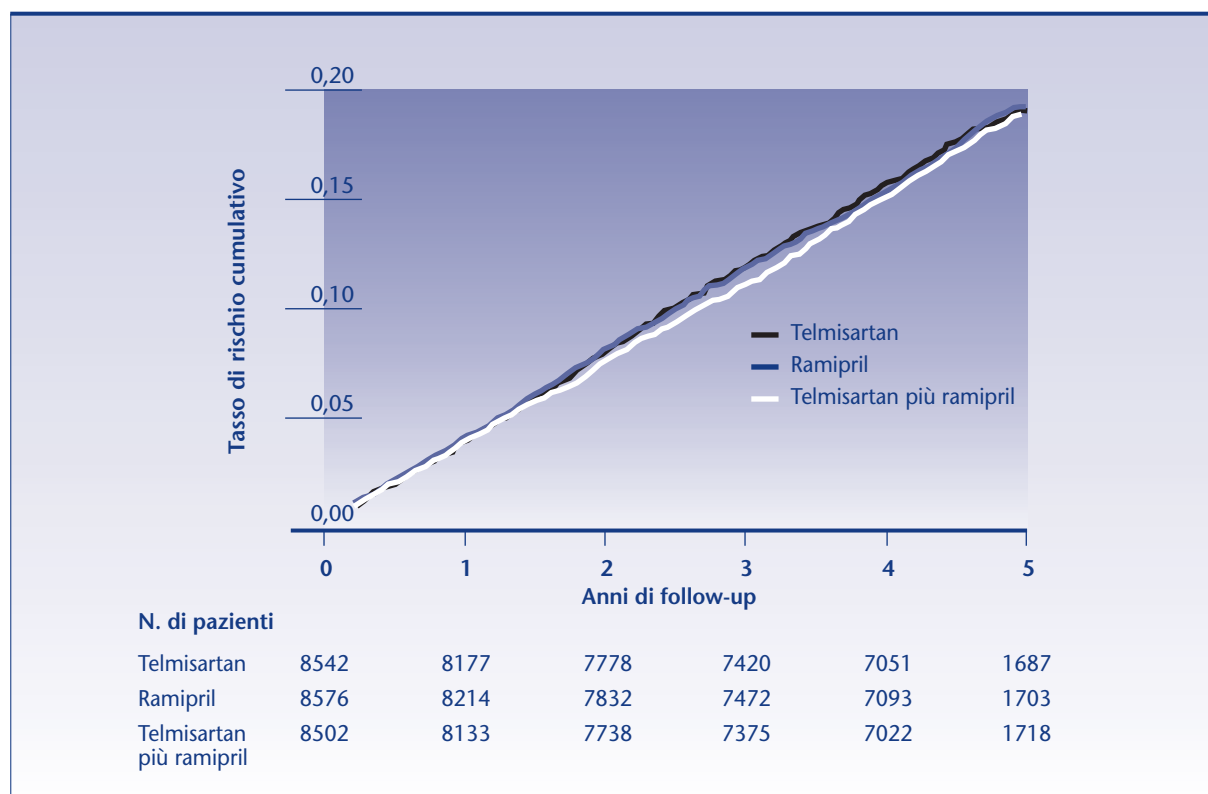
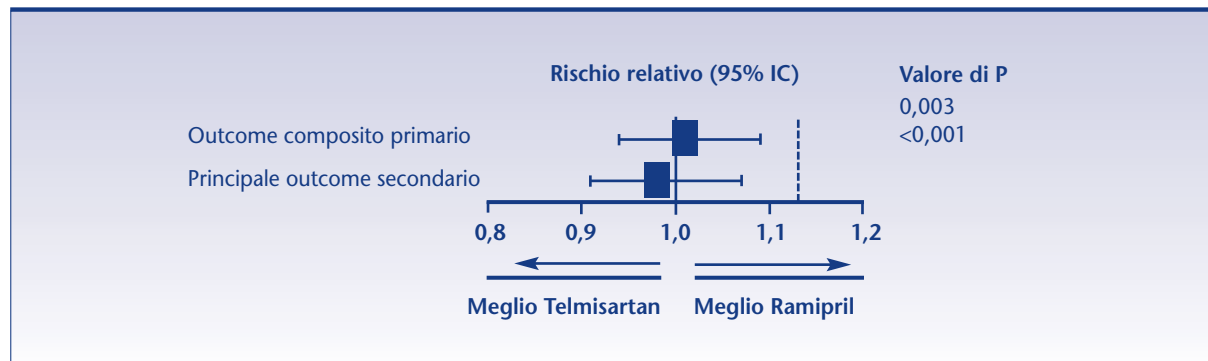
La combinazione dei due farmaci, rispetto al ramipril in monoterapia, nonostante una riduzione della PA sistolica di ulteriori 2-3 mmHg, non apporta un beneficio aggiuntivo in relazione all'outcome primario. È gravata viceversa da un maggior numero di eventi avversi, come ipotensione, sincope, disfunzione renale, iperpotassiemia, e mostra un trend verso un incremento del rischio di disfunzione renale che richiede dialisi, rispetto al gruppo ramipril.

Analisi dello studio

Lo studio ONTARGET è un studio di un confronto "testa a testa" fra due farmaci che agiscono bloccando, in punti diversi, l'asse renina-angiotensina-aldosterone.

Si tratta di un ampio trial comparativo che conferma, al di là di ogni dubbio, come sostiene John McMurray in un editoriale di accompagnamento⁶ nello stesso numero del New England Journal of Medicine, che "angiotensin-receptor blockers are no better than angiotensin-converting-enzyme inhibitors at reducing fatal and nonfatal cardiovascular events".

Lo studio è stato disegnato per testare un'ipotesi di non inferiorità di telmisartan vs ramipril e di superiorità dell'associazione vs la monoterapia con ramipril. Vale la pena ricordare che uno dei punti critici di un trial di non inferiorità è il valore del cosiddetto "margine di non inferiorità", ovvero la differenza di efficacia fra due trattamenti clinicamente accettabile: si tratta di un parametro importante che implica prima di tutto un giudizio di rilevanza clinica, e non il risultato di un calcolo statistico. L'ipotesi di non inferiorità deve essere pianificata in fase di disegno dello studio e non dedotta da un risultato non raggiunto sulla superiorità. ONTARGET è un esem-

Figura 1. Studio ONTARGET: curve Kaplan-Meier per outcome primario nei tre gruppi.**Figura 2.** Studio ONTARGET: rischio relativo per outcome primario e secondario principale.

pio di trial di non-inferiorità qualitativamente valido.

La dimostrazione di non-inferiorità su end-point robusti (e non surrogati) come mortalità e morbilità nei confronti di un trattamento già esistente è altresì un requisito regolatorio nell'iter di approvazione di nuovi farmaci, nell'ambito della prevenzione della malattia CV, come previsto in specifiche linee guida dell'EMA (per es. Guideline on the evaluation of medicinal products for cardiovascular disease prevention)⁷.

La scelta del comparator è appropriata: il confronto è infatti fra la dose massima ed evidence-based di ramipril, 10 mg, e la dose più alta di telmisartan, 80 mg. Frequentemente si osserva nei trial "head to head" come il comparator sia spesso sotto-dosato. È quanto successo probabilmente negli studi ELITE II⁸ e OPTIMAAL⁹ che

non sono riusciti a dimostrare la non inferiorità del losartan, 50 mg/die vs captopril 50 mg tid (dosaggi approvati al momento degli studi).

Come sostenuto anche da alcuni autori¹⁰, la scelta di escludere i pazienti intolleranti agli ACE-I rappresenta invece un limite dello studio: il 60% circa dei pazienti era infatti già in trattamento con ACE-I e gli ulteriori pazienti risultati intolleranti all'ACE-I nel periodo di run-in non sono stati arruolati. L'incidenza di eventi avversi (per es. tosse) nel braccio ramipril è risultata quindi verosimilmente inferiore rispetto a quella reale.

Lo studio TRANSCEND, uno studio parallelo su 5926 pazienti dal disegno praticamente identico, che ha invece arruolato solo i pazienti intolleranti, non ha registrato differenze tra i due gruppi telmisartan e placebo

in relazione allo stesso end-point primario dello studio ONTARGET (15,7% vs 17,0%, $P=0,216$). Ha evidenziato solo una modesta riduzione del rischio sull'end-point composito di mortalità CV, IMA e stroke ed ha confermato la tollerabilità del telmisartan nei pazienti che avevano avuto reazioni anche gravi agli ACE-I.

Che cosa insegnano gli studi clinici con telmisartan

Lo studio ONTARGET ha risposto a due quesiti fondamentali:

1. nei pazienti a rischio CV il farmaco di scelta è un ACE-I o un ARB?
2. Nella stessa tipologia di pazienti, l'associazione porta ad un beneficio aggiuntivo?

Yusuf et al. hanno dimostrato che telmisartan, alla dose di 80 mg al giorno, preserva al 94% (95% IC, 83-105) il beneficio di 10 mg al giorno di ramipril, come già osservato nel trial *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) trial.

Alle stesse conclusioni erano peraltro già giunti due precedenti lavori, pubblicati su *Annals of Internal Medicine*, una revisione sistematica¹¹ ed una metanalisi¹²: ACE-I e ARB sull'effetto pressorio ed antiproteinurico sono sostanzialmente sovrapponibili.

I risultati sono inoltre coerenti con quelli ricavati dallo studio VALIANT¹³ (*Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial*), dal disegno quasi identico, in cui valsartan alla dose di 160 mg bid ha conservato al 100% (95% IC, 60-139) il beneficio di captopril 50 mg tid.

Per quanto riguarda il secondo punto, il trial ONTARGET ha dimostrato che la doppia soppressione del sistema renina-angiotensina, ottenuta mediante la terapia di associazione ARB/ACE-I, pur avendo un effetto biologico più marcato sulla riduzione della PA, non produce un beneficio addizionale sull'outcome primario, in pazienti ad alto rischio CV senza scompenso cardiaco, evidenziando invece un aumento di eventi avversi e della percentuale di pazienti che interrompono il trattamento a causa di ipotensione e disfunzione renale.

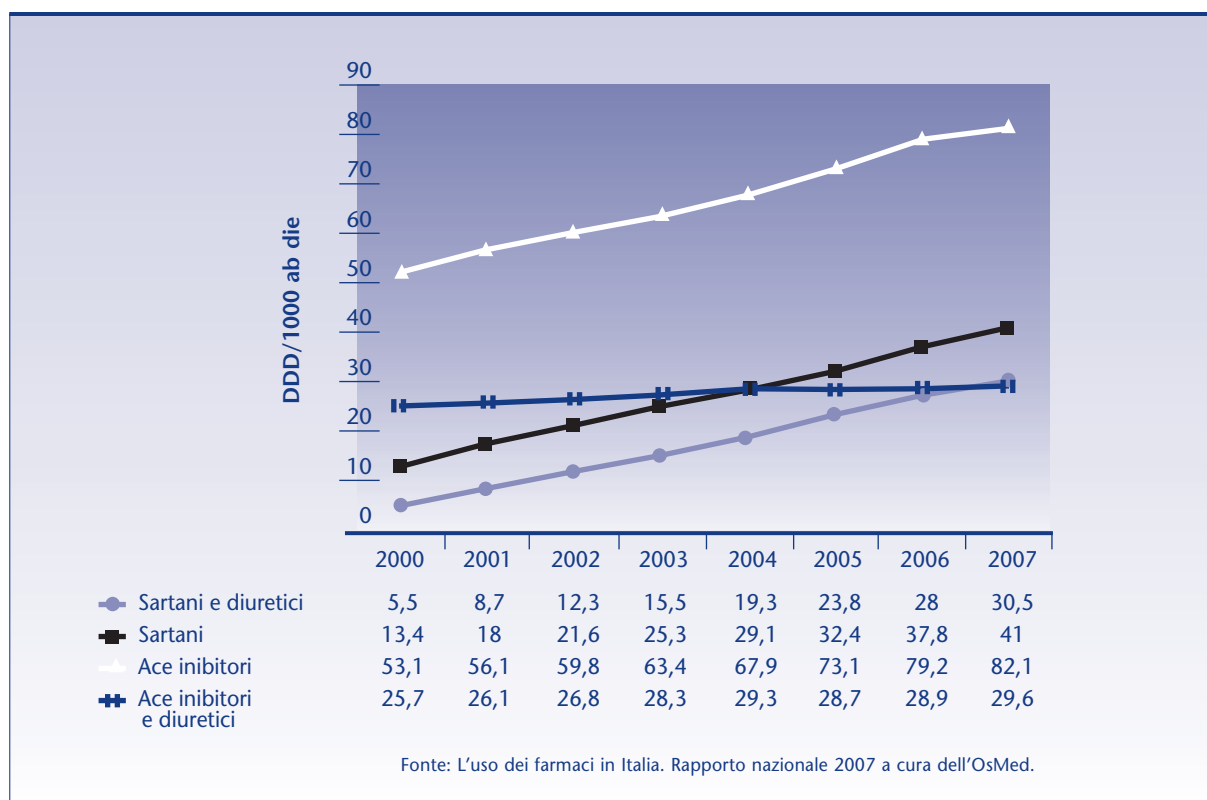
Anche nello studio VALIANT, in pazienti con IMA e disfunzione ventricolare sinistra o insufficienza cardiaca, l'interruzione del trattamento per ipotensione o disfunzione renale era stata significativamente più alta nel gruppo in trattamento con l'associazione valsartan 80mg bid/captopril 50 mg tid.

Questi risultati sono altresì in linea con quelli descritti in due metanalisi^{14,15} che hanno evidenziato come la terapia di associazione ARB/ACE-I aumenti il rischio

totale di non aderenza alla terapia, disfunzione renale, iperpotassiemia anche grave, e ipotensione sintomatica rispetto al placebo o ACE-I, in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra sintomatica.

Alcune riflessioni

- Nel periodo 2000-2007, si è registrato in Italia un consistente aumento nella prescrizione di ARB, sia in associazione con diuretici sia in monoterapia (figura 3), fenomeno che peraltro non ha riscontro in altri Paesi europei.
- Gli ARB non sembrano presentare vantaggi aggiuntivi rispetto agli ACE-I sugli outcome di reale beneficio clinico come morbilità e mortalità CV, se non una migliore tollerabilità, a fronte di un costo più elevato.
- Le linee guida 2007 delle Società Scientifiche *European Society of Hypertension* e *European Society of Cardiology* (ESH/ESC)^{16,17} per il trattamento dell'ipertensione arteriosa (IA) enunciano che: *i principali benefici della terapia antipertensiva dipendono dalla riduzione pressoria e che le 5 classi di farmaci antipertensivi – diuretici, calcio-antagonisti, ACE-I, ARB e beta-bloccanti – sono tutte indicate come scelta terapeutica con cui iniziare e proseguire il trattamento, sia in monoterapia che in associazione (...). Poiché nella stragrande maggioranza dei pazienti è necessario impiegare in associazione due o più farmaci antipertensivi per raggiungere il goal pressorio, non è utile sul piano pratico definire quale sia la classe di farmaci di prima scelta (...).*
- Quale allora il corretto "place in therapy" degli ARB, alla luce di quanto sostenuto dalle linee guida delle Società Scientifiche, dei risultati dello studio ONTARGET e di analoghi risultati precedenti? Si ritiene, come sostenuto anche da alcuni autori⁶, che gli ARB debbano essere considerati come una possibile alternativa terapeutica, a disposizione del medico che, in fase di prescrizione, dovrà focalizzare la sua attenzione sul profilo clinico del singolo paziente, tenendo conto della tollerabilità individuale ed anche del costo del farmaco prescritto. Non sembra pertanto che si debbano considerare necessariamente di prima scelta rispetto agli ACE-I, visto che non hanno dimostrato benefici aggiuntivi, e che la percentuale dei pazienti intolleranti agli ACE-I per tosse risulta essere nell'ordine del 10%¹¹.
- L'associazione ARB/ACE-I è spesso scelta dalla classe medica sulla base di considerazioni di tipo puramente meccanicistico ed ha catturato l'interesse dei cardiologi e degli esperti soprattutto nell'ambito dello scompenso cardiaco^{18,19}.
- L'associazione ARB/ACE-I inoltre non viene citata dalle linee guida ESH/ESC fra quelle che si sono rivelate nei trial più efficaci e meglio tollerate; le linee guida del-

Figura 3. Consumi ACE-inibitori e sartani in DDD/1000 ab die: confronto 2000-2007.

L'American College of Cardiology e dell'American Heart Association (ACC/AHA)^{20,21} 2005, nonché della Heart Failure Society of America²² 2006 non raccomandano l'approccio della terapia di combinazione in pazienti con scompenso cardiaco.

- Se l'associazione ARB/ACE-I sia utile in particolari sottopopolazioni, ad esempio in pazienti affetti da insufficienza cardiaca, come sembrerebbe dagli studi Valsartan Heart Failure Trial²³ e CHARM-added^{24,25} che evidenziano un risultato positivo su mortalità e riduzione dei ricoveri, sarà da verificare in ulteriori studi clinici.
- Recentemente il CHMP dell'EMA, in fase di rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali contenenti telmisartan (Micardis®/Pritor®) ha rivalutato il profilo beneficio/rischio, anche sulla base dei risultati dello studio ONTARGET, ed ha richiesto una modifica al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per l'inserimento di un warning sull'aumento di eventi avversi quali disfunzione renale e ipotensione legati all'uso dell'associazione telmisartan/ACE-I (specie nei pazienti con IA controllata) e sulla necessità di uno stretto monitoraggio della funzionalità renale.
- Dai risultati dello studio ONTARGET si potrebbe dedurre invece che il beneficio sulla morbi-mortalità di telmisartan, in analogia a quanto successo con ramipril, sia indipendente dai valori pressori, dal momento che lo

studio arruolava sia pazienti ipertesi che normotesi ad alto rischio CV. Vi è tuttavia evidenza di un aumento di eventi avversi nei soggetti in cui veniva abbassata la pressione arteriosa, suggerendo la presenza della cosiddetta *J curve* nel trattamento della pressione, fenomeno per cui gli eventi CV diminuiscono con il diminuire della pressione fino ad un certo punto, al di sotto del quale aumentano.

- Lo studio ONTARGET, per la tipologia dei pazienti arruolati, non fornisce dati sugli effetti della terapia in pazienti con IA di grado 2 e 3 (PA 160-179/100-109 e PA >180/110 mmHg rispettivamente); allo stesso tempo rimane inesplorato l'effetto (benefico o dannoso?) dell'abbassamento della PA al di sotto di 130 mmHg. Ulteriori analisi per sottogruppi potranno fornire nuove evidenze.

Concludendo, lo studio ONTARGET ha confermato l'efficacia a lungo termine di telmisartan e la non inferiorità di telmisartan rispetto a ramipril nella popolazione oggetto dello studio; ha contestualmente sancito la non-utilità dell'associazione ACE-I e ARB nella stessa tipologia di pazienti, evidenziandone un potenziale effetto negativo in termini di sicurezza.

Le zone d'ombra ancora presenti per quanto riguarda il beneficio dell'associazione in specifiche sottopopolazioni potranno avere una risposta conclusiva dai risultati di ulteriori studi clinici. **bif**

Bibliografia

1. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59
2. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. for the PROfESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359: 1225-37
3. The TRANSCEND Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174-83.
4. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
5. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
6. McMurray JJV. ACE inhibitors in cardiovascular disease: unbeatable? *N Engl J Med* 2008; 358: 1615-6.
7. EMEA, www.emea.europa.eu (accesso verificato il 27/11/2008).
8. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. 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: 1582-7.
9. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 752-60.
10. Kaplan NM. Recent clinical trials: the good, the bad, and the misleading. *Hypertension* 2008; 52: 608-9.
11. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008; 148: 16-29.
12. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JFE. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 30-48.
13. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-1906. [Erratum, *N Engl J Med* 2004; 350: 203].
14. Phillips CO, Kashani A, Ko DK, Francis G, Krumholz HM. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1930-6.
15. Lakdar R, Al-Mallah MH, Lanfear DE. Safety and tolerability of angiotensin-converting enzyme inhibitor versus the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail* 2008; 14: 181-8.
16. European Society of Cardiology, www.escardio.org (accesso verificato il 27/11/2008).
17. European Society of Hypertension, www.eshonline.org (accesso verificato il 27/11/2008).
18. Blanchet M, Sheppard R, Racine N, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor plus irbesartan on maximal and submaximal exercise capacity and neurohumoral activation in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2005; 149: 938 e 1-7.
19. Cruden NL, Newby DE. Angiotensin antagonism in patients with heart failure: ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists or both? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004; 4: 345-53.
20. American College of Cardiology, www.acc.org (accesso verificato il 27/11/2008).
21. American Heart Association, www.americanheart.org (accesso verificato il 27/11/2008).
22. Heart Failure Society of America, www.hfsa.org (accesso verificato il 27/11/2008).
23. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. The Valsartan Heart Failure Trial. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
24. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. 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: 767-71.
25. McMurray JJ, Young JB, Dunlap ME, et al. Relationship of dose of background angiotensin-converting enzyme inhibitor to the benefits of candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-Added trial. *Am Heart J* 2006; 151: 985-91.