



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

### **AREA TEMATICA 3**

## **FARMACOVIGILANZA ATTIVA E STUDI DI VALUTAZIONE E TRASFERIBILITA' DEI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI**

**Valutazione di efficacia e di impatto di interventi di miglioramento della pratica prescrittiva basata su esplicite strategie di governo clinico in aree terapeutiche con forte bisogno di continuità assistenziale.**

**Codice: FARM5STRH9**

### **SINOSI DEL PROTOCOLLO DELLO STUDIO**

#### **TITOLO DELLA RICERCA**

**MIGLIORAMENTO DELL'ADERENZA TERAPEUTICA AI DIURETICI COME PRIMA SCELTA DELLA TERAPIA ANTIIPERTENSIVA: STUDIO DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA E FARMACOGENETICA**

#### **Nome del capo progetto**

Prof. Bruno Trimarco

Dipartimento di Medicina Clinica  
e Scienze Cardiovascolari  
Università degli Studi Federico II - Napoli



## **Unità coinvolte**

1. B. Trimarco – Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche –  
Università degli Studi Federico II - Napoli
2. G. Di Renzo Cattedra di Farmacologia e Servizio di Farmacovigilanza Università Federico II -  
Napoli
3. G. de Simone Cattedra di Medicina Interna Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università  
Federico II - Napoli
4. N. De Luca Cattedra di Medicina Interna CLO Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze  
Cardiovascolari ed Immunologiche – Università degli Studi Federico II - Napoli
5. G. Rosiello - ASL NA1 - Distretto Sanitario 53 -Servizio di Cardiologia
6. P. Capogrosso - Divisione di Cardiologia - Ospedale San Gennaro - Napoli
7. G. Brighina - Divisione di Medicina Interna - Ospedale San Giovanni Bosco - Napoli
8. E. Grasso. - Divisione di Medicina Interna - Ospedale San Paolo - Napoli
9. D. Caruso. - Divisione di Medicina Interna - Ospedale Cardarelli - Napoli
10. B. Castaldo - ASL NA1 - Distretto Sanitario 50 - Servizio di Cardiologia
11. Sezione Campana SIMG
12. Sezione Campana SIIA



## **NUOVE CONOSCENZE/INFORMAZIONI CHE LO STUDIO PERMETTERA' DI OTTENERE**

La spesa sanitaria nel nostro Paese supera largamente le disponibilità economiche e quindi la possibilità di utilizzare farmaci di costo contenuto per il trattamento di una patologia di enorme diffusione, quale l'ipertensione arteriosa, può contribuire a fornire soluzioni per contenere la spesa sanitaria. Naturalmente una scelta di questo genere deve essere sostenuta dalla dimostrazione di una efficacia terapeutica ed aderenza alla terapia corrispondente e quella degli altri antiipertensivi tenendo comunque presente che la maggior dei pazienti ha bisogno dell'uso contemporaneo di più farmaci in quanto solo una bassa percentuale di pazienti trattati riesce a raggiungere un adeguato controllo dei valori pressori utilizzando un solo farmaco. Ai diuretici vengono imputati effetti collaterali in parte antagonizzabili con altri farmaci antiipertensivi ed in parte secondo recenti osservazioni prevedibili sulla base del genotipo del paziente. Lo studio proposto ha lo scopo di valutare se utilizzando una strategia di follow-up del paziente iperteso che preveda una stretta collaborazione tra il medico di medicina generale ed ambulatori ospedalieri o distrettuali ASL è possibile ottenere un'aderenza alla terapia ed una efficacia terapeutica con un trattamento antiipertensivo che parta con i diuretici tiazidici non inferiore a quelle offerte da altre classi di antiipertensivi. Inoltre, un sottostudio di farmacogenetica potrà consentire di individuare particolari caratteristiche genotipiche associate a maggior rischio di sviluppo di effetti collaterali in conseguenza di un trattamento con diuretici. Questo secondo aspetto potrà anch'esso contribuire a migliorare l'aderenza e ridurre la spesa sanitaria dal momento che è dimostrato che la modifica di terapia determina un aggravio di spesa di circa il 20%.



## SINTETICA DESCRIZIONE DEL DISEGNO DELLO STUDIO

### **A) PAZIENTI, PROBLEMA CLINICO/ASSISTENZIALE, FARMACO DA SAGGIARE**

**Pazienti:** 2500

#### **Dove sono reclutati i pazienti:**

2500 pazienti con ipertensione arteriosa essenziale saranno randomizzati ad iniziare un trattamento con diuretici tiazidici (1250) o con altre classi di farmaci (1250) ed entreranno in un follow-up di due anni durante il quale potranno essere aggiunti tutti i farmaci necessari ad ottenere un soddisfacente controllo dei valori pressori. I pazienti verranno reclutati da 250 medici di medicina generale della Campania, i quali redigeranno una cartella clinica computerizzata che verrà archiviata presso il Centro coordinatore. La cartella conterrà tutti gli elementi necessari per la valutazione del rischio cardiovascolare globale.

Successivamente i pazienti saranno inviati agli ambulatori ospedalieri e distrettuali ASL per l'esecuzione di un ecocardiogramma e per un prelievo per la genotipizzazione. L'ecocardiogramma sarà registrato digitalmente o convertito da segnale analogico ed inserito nella cartella computerizzata a disposizione sia del medico che ha arruolato il paziente che del centro coordinatore per la lettura centralizzata. Il prelievo ematico sarà inviato alla Divisione di Farmacologia del Dipartimento di Neuroscienze della Università Federico II di Napoli per l'analisi genetica. Nel periodo di follow-up i pazienti continueranno ad afferire all'ambulatorio del proprio medico di medicina generale per l'ottimizzazione del trattamento, il rilievo degli effetti collaterali e la prescrizione degli esami specialistici.



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

**Problema clinico/assistenziale oggetto di studio:**

Necessità di ridurre la spesa farmaceutica per la terapia antiipertensiva aumentando l'utilizzo dei diuretici, garantendone l'efficacia terapeutica attraverso una diversa strategia di follow-up.

**Farmaco da saggiare:**

Impiego dei diuretici tiazidici come prima scelta versus altre classi di antiipertensivi consentendo tutte le associazioni necessarie per un adeguato controllo pressorio.

**PRINCIPALI INFORMAZIONI DA ACQUISIRE E MODALITA' RACCOLTA DATI**

Confrontare gli effetti di un trattamento antiipertensivo basato sul diuretico con quelli di trattamenti basati su altre classi di farmaci

**INDICATORE PRINCIPALE E INDICATORI SECONDARI DI VALUTAZIONE**

**INDICATORI PRINCIPALI**

1. Aderenza alla terapia
2. Riduzione del danno d'organo
3. Riduzione del risk score (ESC/ESH)

**INDICATORI SECONDARI**

Tollerabilità



## **DURATA PREVISTA DELLO STUDIO E CAPACITA' DI RECLUTAMENTO**

Durata dello studio: durata dell'arruolamento 1 anno; follow-up 2 anni, durata totale dello studio 3 anni. Aderenza alla terapia: basata su test di equivalenza. Assumendo per la terapia di riferimento il 70% di aderenza, la terapia diuretica dovrebbe avere un'aderenza non inferiore al 64% con un margine da 64 a 76%, per un  $\alpha=0.05$ , ed un potere del 90% (likelihood score di Farrington & Manning), Riduzione del danno d'organo (ipertrofia ventricolare sinistra) valutata come massa ventricolare sinistra in g indicizzata per altezza in  $m^{2.7}$  (MVS<sub>i</sub>). Considerando un potere statistico dell'80% ed un  $\alpha=0.05$ , con una deviazione standard del parametro di riferimento di 17.0 g/ $m^{2.7}$ , i limiti di equivalenza sono fissati tra -2 e 2 gr/ $m^{2.7}$ ; Riduzione del risk score valutato come media dello score individuale. Considerando un potere statistico del 90% ed un  $\alpha=0.05$ , con una deviazione standard del parametro di riferimento 0.90, i limiti di equivalenza sono fissati tra -0.12 e 0.12.

## **STIMA ORIENTATIVA DELLA DIMENSIONE DEL CAMPIONE, CAPACITÀ DI RECLUTAMENTO DEI CENTRI/GRUPPI PARTECIPANTI, DURATA PREVISTA DEL RECLUTAMENTO**

Stima orientativa del campione: 1250 soggetti per braccio garantiscono un potere del 90% per gli end-point 1 e 3, ed uno dell'80% per l'end-point 2.

Reclutamento: 10 pazienti per ogni medico di medicina generale (media 1 paziente al mese).

Durata dello studio: durata dell'arruolamento 1 anno; follow-up 2 anni, durata totale dello studio 3 anni.

## **FOLLOW-UP DELLO STUDIO**

Dopo la randomizzazione, i pazienti verranno valutati mensilmente dal MMG per l'aggiustamento della terapia al fine di ottenere la normalizzazione della pressione arteriosa. (PAS < 140, PAD < 90 mmHg) Se la normalizzazione dei valori pressori non è stata ottenuta, sarà possibile aggiungere un'altra classe di farmaci anti-ipertensivi non appena è stata raggiunta la dose massima di diuretico tiazidico (Clortalidone :25 mg/die). Appena è stata ottenuta la normalizzazione della pressione arteriosa, i MMG monitoreranno ancora ogni 2 mesi, per la riprescrizione del farmaco. I valori pressori saranno aggiornati per via telematica e conservati nel database centrale. ad ogni visita i MMG annoteranno la terapia farmacologica, includendo terapie concomitanti, valuteranno la compliance per assegnare il regime anti-ipertensivo, osserveranno ed annoteranno le reazioni avverse per riportare tutti i dati nel CRF. Dopo uno e due anni dalla randomizzazione, i pazienti saranno controllati con esami delle urine e del sangue e afferriranno al centro specialistico dell'Ipertensione per effettuare un'ecocardiografia, un ecocolor-doppler dei vasi sopraaortici e un dip-stick delle urine. Questi dati saranno memorizzati nel database centrale.

La continuità e l'aderenza al trattamento è l'end-point principale dello studio. La sospensione o le modifiche terapeutiche dovute agli effetti collaterali verranno considerati come eventi.

Oltre all'end-point primario, il risultato secondario seguente sarà valutato e comparato tra i due bracci di trattamento:

1. Modifiche dei marker della malattia cardiovascolare pre-clinica saranno valutati dall'ecocardiografia, dall'ecocolor doppler delle carotidi e dallo stick delle urine.
2. Sarà valutato il rischio cardiovascolare globale in base alle tabelle di rischio ESH/ESC,



nei pazienti che rimangono alla fine del follow-up con il trattamento iniziale.

3. Lo studio genetico sarà eseguito per identificare il ruolo dei geni implicati nel meccanismo degli eventi avversi in risposta al trattamento con i tiazidici. In particolare studieremo i polimorfismi dei geni coinvolti nell'attività dei canali del potassio, del metabolismo lipidico e della resistenza all'insulina, tutti geni complessi candidati nello sviluppo degli effetti metabolici collaterali dei tiazidici. Per questo scopo tutti i campioni saranno sottoposti al polimorfismo (mediante restrizione dei frammenti lunghi) o saranno eseguite sequenze dirette presso la divisione di Farmacologia del Dipartimento di Neuroscienze dell'Università Federico II di Napoli.

Durata dell'arruolamento 1 anno; follow-up 2 anni, durata totale dello studio 3 anni.