

# **Valutazione critica dell'uso appropriato di Olmesartan nella Regione Lazio**

Istruttoria per la Commissione Regionale del Farmaco  
(CoReFa)

Gennaio 2017

*Documento approvato nella seduta del 23 gennaio 2017  
della Commissione Regionale del Farmaco*

## COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO (CoReFa)\*

### **DIREZIONE REGIONALE SALUTE E POLITICHE SOCIALI DELLA REGIONE LAZIO**

*Lorella Lombardozi, Alessandra Mecozzi - Area Risorse farmaceutiche, Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali, Regione Lazio*

### **DIPARTIMENTO DI EPIDEMIOLOGIA DEL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE (SSR) DEL LAZIO**

*Antonio Addis (Coordinatore), ricercatore*

*Marina Davoli, medico epidemiologo*

### **ESPERTI INDIVIDUATI ALL'INTERNO DEL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE (SSR) DEL LAZIO**

*Aldo Bertoli, specialista in Medicina interna, Policlinico Tor Vergata*

*Teresa Calamia, farmacista ospedaliera, ASL Roma 1*

*Alberto Chiriatti, medico di Medicina generale, ASL Roma 3*

*Enrico Cortesi, specialista in Oncologia, Policlinico Umberto I*

*Roberta Di Turi, farmacista ospedaliera, ASL Roma 3*

*Enrico Girardi, specialista in Infettivologia, IRCCS Lazzaro Spallanzani*

*Anna Kohn, specialista in Gastroenterologia, A.O. San Camillo Forlanini*

*Gerardo Miceli Sopo, farmacista ospedaliero, ASL Roma 2*

*Felice Musicco, farmacista ospedaliero, IRCCS I.F.O.*

*Roberto Ricci, specialista in Cardiologia, Ospedale S. Spirito, ASL Roma 1*

*Giuseppe Traversa, medico epidemiologo, Istituto Superiore di Sanità*

### **SEGRETERIA SCIENTIFICA**

*Laura Amato, Monica Pirri, Francesco Trotta - Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio*

*Alessandra Mecozzi, Massimo Sansone - Area Risorse farmaceutiche, Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali, Regione Lazio*

\* Decreto del Commissario ad acta n. U00482 del 12 ottobre 2015 e successive integrazioni.



**DI EPI Lazio**  
Dipartimento di Epidemiologia  
del Servizio Sanitario Regionale  
Regione Lazio



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

**ASL  
ROMA 1**



**REGIONE  
LAZIO**

## Valutazione critica dell'uso appropriato di Olmesartan nella Regione Lazio

- *Le evidenze disponibili sul profilo beneficio-rischio di olmesartan vanno tutte nella direzione di sottolineare un aumento del rischio di gravi eventi avversi cardiovascolari, quando il farmaco è usato ad alte dosi (40 mg) e/o nel paziente diabetico, rispetto ad altri sartani o ACE-inibitori.*
- *E' stato messo in luce un rischio più elevato di gravi eventi avversi gastrointestinali a seguito dell'uso di olmesartan rispetto ad altri sartani o ACE inibitori.*
- *Sono disponibili molteplici e valide alternative (anche all'interno della stessa classe dei sartani) che, tra l'altro, sono anche più vantaggiose da un punto di vista economico per il SSR.*

### Introduzione

A settembre 2016 la CoReFa della regione è venuta a conoscenza di una problematica relativa al profilo beneficio/rischio dei medicinali contenenti olmesartan, già affrontata dall'agenzia HTA francese (HAS).

L'HAS con una decisione di marzo 2016 ha stabilito che a partire dal 2 gennaio 2017 tutte le specialità a base di olmesartan non saranno più rimborsate. [1,2] Le principali motivazioni che hanno portato a tale decisione sono riportate di seguito:

1. olmesartan, a differenza di altri sartani, ha dimostrato l'efficacia solo in termini di riduzione della pressione sanguigna (esito surrogato) mentre è assente l'evidenza di efficacia di olmesartan su esiti clinici robusti quali morbilità e mortalità;
2. in confronto ad altri sartani, olmesartan presenta un aumento del rischio di enteropatia grave (evento avverso raro).

Inoltre l'HAS chiarisce che prescrivere olmesartan al posto di un altro sartano può rappresentare una mancata opportunità terapeutica per il paziente iperteso.

La CoReFa nella seduta di settembre 2016 ha stabilito di condurre una rivalutazione dei medicinali contenenti olmesartan per favorirne l'uso appropriato nella regione Lazio.

### Inquadramento regolatorio

L'olmesartan è indicato in monoterapia o in combinazione (con idroclorotiazide o amlodipina) per il trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale. [3]

Olmesartan è ancora sotto brevetto, mentre altri sartani (irbesartan, valsartan, losartan, telmisartan, candesartan) sono a brevetto scaduto.



**DI EPI Lazio**  
Dipartimento di Epidemiologia  
del Servizio Sanitario Regionale  
Regione Lazio



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

**ASL  
ROMA 1**



**REGIONE  
LAZIO**

## Farmacoutilizzazione e inquadramento economico

- *Dati 2015/2016, Regione Lazio*

Nel Lazio la spesa netta per la classe dei sartani (da soli o in associazione) nel corso del 2015 ha superato i 70 milioni di euro (Classe A convenzionata) (figura 1). Si stima che anche nel 2016 tale cifra sia stabile e che quindi la regione Lazio spenda più di 68 milioni di euro per la classe. Inoltre è possibile evidenziare che olmesartan rappresenti il 47% della spesa per sartani. A fronte di ciò, olmesartan rappresenta solo il 23% delle unità posologiche dell'intera classe (figura 2).

Il costo per utilizzatore dei sartani in monoterapia è di circa 113 euro/anno e un costo per DDD di 0,30 euro. 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 scompone la spesa per sartani emerge che l'olmesartan (mono) ha un costo per DDD di 0,84 euro rispetto agli altri sartani la cui DDD varia tra 0,16 e 0,31 euro.

Scomponendo la spesa dei sartani in associazione, olmesartan/diuretico costa 0,85 euro per DDD, rispetto a 0,31-0,39 euro per DDD degli altri sartani/diuretico.

Quando si considerano i dosaggi di olmesartan utilizzati, emerge che il 24% degli utilizzatori assume olmesartan (da solo o in associazione) ad alto dosaggio (40 mg), mentre al 62% degli utilizzatori viene prescritto olmesartan al dosaggio di 20 mg; solo il 14% dei pazienti riceve olmesartan 10 mg. Il trend dei pazienti in trattamento con alti dosaggi di olmesartan (40 mg) è in costante aumento: da 8.012 pazienti trattati a gennaio 2015 fino a oltre 10.000 a luglio 2016. È importante sottolineare che, nella regione Lazio, vi è un quarto di utilizzatori di olmesartan ad alto dosaggio che è in trattamento concomitante con antidiabetici (figura 3).

- *Dati Osmed 2015, Italia [4]*

Olmesartan è tra i primi 30 principi attivi per spesa territoriale (Tabella 1 tratta da Osmed, 7.2.20). Olmesartan mono e olmesartan/diuretico nel 2015 hanno determinato 273 milioni di euro di spesa convenzionata che rappresenta il 2,5% della spesa totale. Si stima che olmesartan/amlodipina abbia determinato in Italia altri 72 milioni di spesa (0,65% della spesa).

Il confronto dell'Italia con gli altri paesi EU non è favorevole: in Italia l'olmesartan si classifica come secondo principio attivo mentre è al 33° e 62° posto in Francia e Germania, addirittura al 229° nel Regno Unito (Tabella 2 tratta da Osmed, 6.4).

## Rivalutazione del profilo benefico/rischio di olmesartan con particolare riferimento alla sicurezza CV e a reazioni avverse gastrointestinali

Per la sicurezza cardiovascolare di olmesartan sono state acquisite due valutazioni già effettuate in precedenza, di cui una da parte dell'FDA[5,6]. In particolare sono stati esaminati 6 studi descritti di seguito e riassunti nella tabella 3:

1. Studio ROADMAP [7] – studio clinico randomizzato e controllato della durata media di 3,2 anni, effettuato su 4447 pazienti diabetici di tipo 2 senza microalbuminuria e con almeno un fattore di rischio cardiovascolare. L'endpoint primario dello studio era quello di valutare se olmesartan 40 mg fosse in grado di rallentare il danno renale rispetto al placebo. Oltre ad una riduzione



**DI EPI Lazio**  
Dipartimento di Epidemiologia  
del Servizio Sanitario Regionale  
Regione Lazio



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

**ASL  
ROMA 1**



**REGIONE  
LAZIO**

minima del tempo d'insorgenza della microalbuminuria, olmesartan ha dimostrato un tasso superiore di decessi per cause cardiovascolari rispetto al placebo (per Infarto Miocardico Acuto e morte improvvisa). Anche la mortalità totale è risultata superiore (comunque non in maniera significativa). L'analisi *post-hoc* ha fatto emergere che la gran parte dei decessi è stata registrata in pazienti con precedente malattia coronarica e con pressione sistolica più bassa, ovvero in pazienti che raggiungevano una maggiore riduzione della stessa pressione.

2. Studio ORIENT[8], effettuato su una popolazione asiatica e con un numero inferiore di soggetti (577 affetti da diabete di tipo 2) con obiettivi simili a quelli del ROADMAP, ovvero valutare gli effetti di olmesartan sulla funzione renale arruolando invece pazienti nefropatici. Ai pazienti inseriti nello studio veniva aggiunto olmesartan 10-40 mg o placebo al precedente trattamento antipertensivo (per lo più con ACE inibitori) per una durata media di 3,2 anni. I risultati hanno dimostrato un miglioramento della funzione renale nei soggetti trattati con olmesartan ma hanno altresì evidenziato un aumento, seppur non significativo, della mortalità per problematiche cardiovascolari (10 vs 3 con placebo). Altri *outcomes* come iperkaliemia e amputazioni (per lo più dei piedi) sono stati registrati con una maggiore numerosità nel gruppo trattato con olmesartan senza peraltro raggiungere anche in questo caso la significatività. Secondo gli autori l'eccesso di morti per Malattia Cardiovascolare nel gruppo trattato con olmesartan potrebbe essere dovuta ad una maggiore prevalenza di questa condizione nel gruppo trattato e ciò potrebbe aver sbilanciato la randomizzazione.
3. Uno studio osservazionale condotto sul database *Medicare* ha valutato una coorte di anziani trattati con olmesartan o con altro sartano per testare se il trattamento con il primo farmaco aumenta il rischio cardiovascolare in pazienti diabetici rispetto ai non diabetici. [9] Gli *outcomes* erano Infarto Miocardico Acuto, ictus e morte. Lo studio è stato effettuato in una coorte di 882.727 pazienti. Sono stati valutati sottogruppi di soggetti diabetici, sottoposti ad alte dosi di olmesartan (o sartani) anche in funzione della durata del trattamento. Per infarto del miocardio e ictus non sono state osservate differenze tra i soggetti trattati con olmesartan rispetto ad altri sartani. Nei sottogruppi trattati con basse dosi di olmesartan non ci sarebbero differenze mentre nei pazienti diabetici che assumevano il dosaggio maggiore del farmaco (40 mg) per più di sei mesi è stato osservato un aumentato rischio di IMA (non significativo) e di morte (significativo). Nei soggetti non diabetici trattati con alte dosi di olmesartan è stata invece osservata una riduzione significativa dell'incidenza di infarto del miocardio e di morte indipendentemente dalla durata di impiego. Tale effetto potrebbe essere dovuto al fatto che i pazienti più gravi erano stati inseriti nel gruppo trattato con altri sartani (che hanno indicazioni per scompenso e/o nefropatie o in soggetti ad alto rischio CV) mentre i soggetti trattati con olmesartan (che ha solo indicazione clinica per ipertensione) erano mediamente meno gravi.
4. In un altro studio di tipo osservazionale di coorte (n= 58.617 pz) simile al precedente in pazienti che iniziavano un trattamento con alte dosi di olmesartan o di altro sartano, l'assunzione di olmesartan ha evidenziato un maggiore rischio di morte o di IMA anche se non significativo. [10] I pazienti diabetici presentavano una numerosità limitata (18 solamente). Anche in questo caso è stato osservato uno squilibrio tra pazienti trattati con olmesartan



(potenzialmente con patologie meno gravi, e più giovani) che potrebbe suggerire una sottostima del rischio reale.

5. In un altro studio osservazionale condotto dalla ditta produttrice con olmesartan verso altri sartani (75.000 pz) e versus ace inibitori (oltre 80.000) nella popolazione generale, olmesartan non è risultato associato ad incremento della morte cardiaca improvvisa o della mortalità totale, mentre nella popolazione diabetica trattata con il farmaco (individuata per l'uso di farmaci ipoglicemizzanti) è emerso un aumento dei casi di morte improvvisa sia rispetto agli altri sartani che agli ACE inibitori. Il numero di eventi era tuttavia piuttosto esiguo. [11]
6. Infine, in un altro lavoro successivo, non utilizzato da FDA per la sua valutazione, sono stati confrontati pazienti diabetici trattati con olmesartan rispetto ad altri trattati con altri sartani. [12] L'esito primario erano le ospedalizzazioni per qualsiasi causa o la mortalità. L'analisi dei sottogruppi con pregressa malattia cardiovascolare e con malattia renale ha evidenziato un aumentato rischio di ospedalizzazione e di mortalità per tutte le cause, statisticamente significativo, nei soggetti trattati con olmesartan rispetto ad altri sartani.

La sicurezza gastrointestinale di olmesartan era stata già valutata da FDA e Agenzia Francese che, sulla base di segnalazioni spontanee, hanno messo in evidenza gravi enteropatie; in alcuni casi la biopsia intestinale ha evidenziato un'atrofia villare simile a quella osservata nel morbo celiaco (enteropatia sprue simile). [13,14] Tali reazioni non erano mai state rilevate finora con altri sartani.

Inoltre, una revisione sistematica ha permesso di individuare 54 casi con diagnosi di enteropatia durante la terapia con olmesartan.[ 15] In tutti i casi, tranne in quattro, è stata erroneamente effettuata la diagnosi di celiachia, mentre nel 100% dei pazienti la sospensione della somministrazione di olmesartan ha determinato la remissione completa dei sintomi (*dechallenge positivo*).

A ottobre 2016, uno studio osservazionale francese condotto su 4.5 milioni di pazienti ha valutato il rischio di ospedalizzazione per malassorbimento intestinale e morbo celiaco associati a olmesartan confrontato con altri sartani e ace inibitori.[16] Utilizzando gli ACEi come riferimento, il rischio di ospedalizzazione per malassorbimento intestinale associato a olmesartan è risultato significativamente superiore (RR 2,49); stessa conclusione è stata tratta nel caso di rischio di ospedalizzazioni per morbo celiaco con olmesartan (RR 4,49). Nel caso degli utilizzatori di altri sartani non emerge alcun rischio di ospedalizzazione né per malassorbimento (RR 0,76 n.s.) né per celiachia (RR 0,91 n.s.).

## Conclusioni e azioni da intraprendere

La CoReFa, sulla base dell'istruttoria presentata, formula all'unanimità le seguenti conclusioni e azioni da intraprendere.

*A fronte dei consumi elevati che si registrano nella regione Lazio, le evidenze disponibili sul profilo beneficio-rischio di olmesartan vanno tutte nella direzione di sottolineare un aumento del rischio di gravi eventi avversi cardiovascolari, quando il farmaco è usato ad alte dosi (40 mg) e/o nel paziente diabetico, rispetto ad altri sartani o ACE-inibitori. Inoltre, è stato messo in luce un rischio più elevato di gravi eventi avversi gastrointestinali a seguito dell'uso di olmesartan rispetto ad altri sartani o ACE inibitori.*

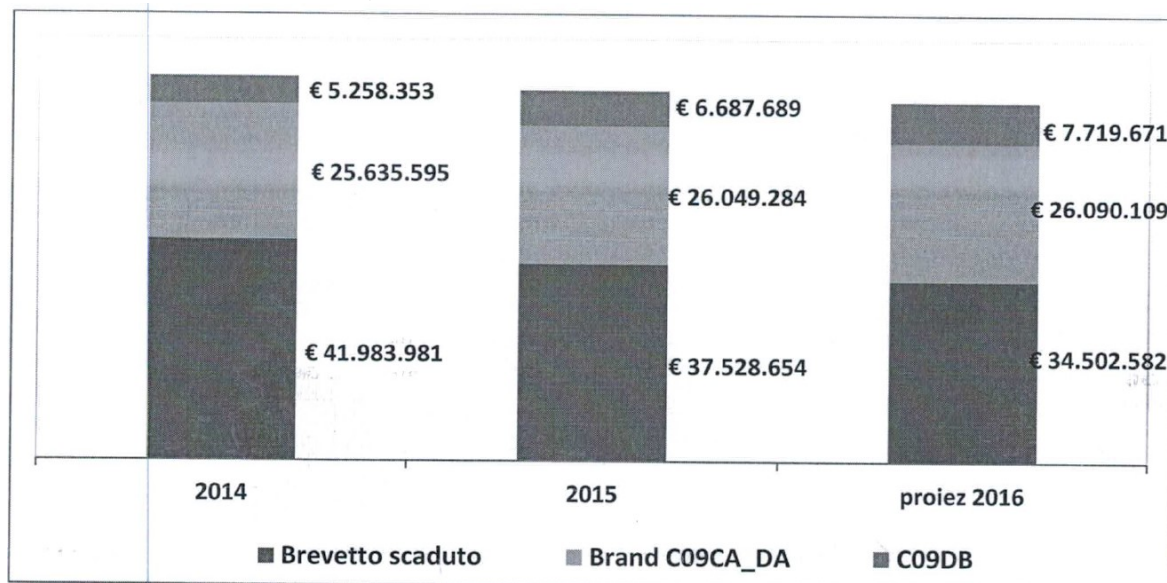
*Tali elementi devono essere considerati prima della prescrizione di olmesartan, anche considerando che nei pazienti per cui è indicato il farmaco sono disponibili molteplici e valide alternative (anche all'interno della stessa classe dei sartani) che, tra l'altro, sono anche più vantaggiose da un punto di vista economico per il SSR.*

*Inoltre, la CoReFa, sulla base delle conclusioni effettuate, concorda sulla necessità di porre in atto le seguenti azioni:*

- *iniziative regionali volte alla limitazione delle prescrizioni nelle indicazioni autorizzate; in particolare bisogna evitare l'uso di olmesartan ad alte dosi e/o nei pazienti con diabete;*
- *nota informativa per i medici prescrittori redatta in collaborazione con le rappresentanze della categoria per evidenziare la problematica e (re)indirizzare il comportamento prescrittivo dei sartani;*
- *diffusione e pubblicazione del presente documento;*
- *audit con i medici prescrittori/direttori sanitari ASL;*
- *monitoraggio delle prescrizioni dei sartani dopo intervento regionale.*

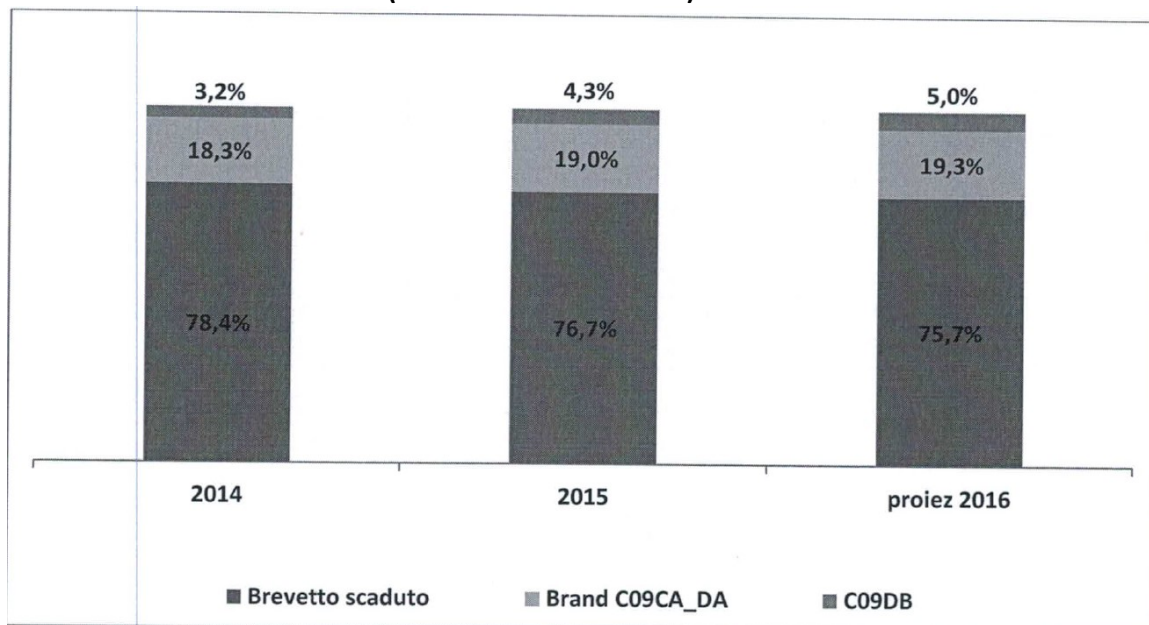


Figura 1: Spesa netta per sartani per anno (2014-2016). Brand C09CA\_DA: Olmesartan da solo; C09DB (Olmesartan in associazione); Brevetto scaduto: sartani con brevetto scaduto (da soli o in associazione)



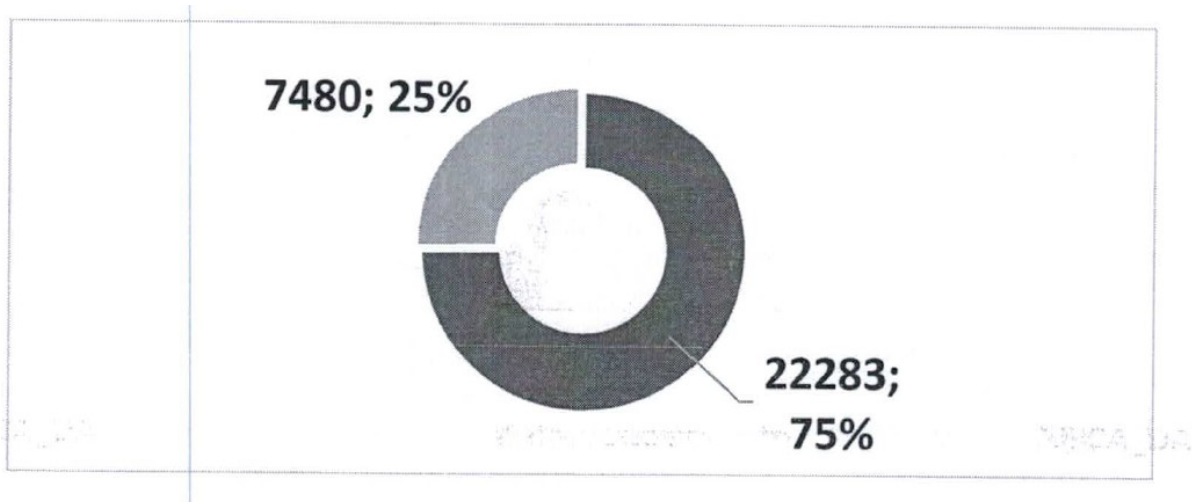
2

Figura 2: Unità posologiche di sartani dispensate per anno (2014-2016). Brand C09CA\_DA: Olmesartan da solo; C09DB (Olmesartan in associazione); Brevetto scaduto: sartani con brevetto scaduto (da soli o in associazione)





**Figura 3: Utilizzatori di Olmesartan 40 mg (da solo o in associazione) per uso concomitante di antidiabetico (ATC A10). Periodo gen 2015–ago 2016 (n=29.763)**



**Tabelle tratte da OSMED 2015 (tabella 7.2.20 e tabella 6.4.)**

**Tabella 7.2.20.** Primi trenta principi attivi per spesa convenzionata di classe A-SSN: confronto 2011-2015

ATC	Principio attivo	Spesa (milioni)	%	Rango 2015	Rango 2014	Rango 2013	Rango 2012	Rango 2011
A	Pantoprazolo	296	2,7	1	1	3	5	7
C	Rosuvastatina	268	2,5	2	2	1	1	2
R	Salmeterolo e altri anti-asmatici	247	2,3	3	3	2	2	3
A	Lansoprazolo	227	2,1	4	4	4	3	4
C	Atorvastatina	202	1,9	5	6	10	4	1
A	Omeprazolo	193	1,8	6	5	5	7	8
J	Amoxicillina e inibitori enzimatici	178	1,6	7	7	6	8	9
C	Simvastatina e ezetimibe	165	1,5	8	10	13	13	16
A	Esomeprazolo	162	1,5	9	9	12	15	14
B	Enoxaparina sodica	152	1,4	10	11	11	10	13
G	Dutasteride	149	1,4	11	13	17	18	31
C	Olmесartan medoxomil	143	1,3	12	14	14	16	18
A	Colecalciferolo	138	1,3	13	24	41	-	-
R	Tiotropio bromuro	133	1,2	14	12	9	9	12
C	Olmесartan medoxomil e diuretici	130	1,2	15	16	18	20	29
N	Pregabalin	130	1,2	16	17	20	24	34
C	Ramipril	126	1,2	17	15	19	17	21
C	Bisoprololo	114	1,1	18	23	30	38	-
C	Simvastatina	109	1,0	19	20	21	19	19
R	Formoterolo e altri anti-asmatici	109	1,0	20	8	8	11	11
C	Omega-3-trigliceridi	106	1,0	21	18	7	6	5
S	Timololo, associazioni	100	0,9	22	27	31	32	37
A	Mesalazina (5-asa)	97	0,9	23	28	33	-	-
A	Insulina lispro	96	0,9	24	19	22	-	-
C	Amlodipina	96	0,9	25	25	28	29	22
A	Insulina aspart	93	0,9	26	21	24	23	-
J	Ceftriaxone	88	0,8	27	30	32	35	-
B	Acido acetilsalicilico	88	0,8	28	32	-	-	-
A	Rifaximina	86	0,8	29	31	35	0	0
N	Duloxetina	85	0,8	30	22	25	27	36
<b>Totale</b>		<b>4.306</b>	<b>39,7</b>					
<b>Totale spesa classe A-SSN</b>		<b>10.840</b>						



**Tabella 6.4.** Confronto internazionale dei primi dieci principi attivi in Italia: rango per spesa territoriale\* 2015

Principio attivo	Italia	Austria	Belgio	Finlandia	Francia	Germania	Grecia	Irlanda	Portogallo	Spagna	Uk
N - Paracetamolo	1	34	2	10	1	61	10	3	7	2	5
C - Olmesartan medoxomil	2	17	19	261	33	62	7	35	6	3	229
A - Pantoprazolo	3	9	8	32	73	18	30	108	59	34	433
R - Fluticasone	4	13	15	3	6	36	15	5	9	4	1
C - Rosuvastatina	5	35	3	50	8	610	16	23	5	24	37
C - Simvastatina	6	11	12	16	18	31	5	54	8	36	45
R - Salmeterolo	7	18	21	12	10	45	19	6	10	7	2
A - Colecalciferolo	8	45	16	36	41	82	61	19	30	31	21
J - Amoxicillina	9	64	24	67	29	157	26	44	22	25	82
C - Ezetimibe	10	48	18	70	9	43	9	22	16	18	39

\*Il valore di spesa comprende i farmaci di classe A-SSN (pubblico + privato), di classe C con ricetta e i farmaci di automedicazione (SOP e OTC). Per alcune sostanze i dati presentati comprendono anche le associazioni fisse.

Fonte: elaborazioni AIFA su dati IMS/Midas

**Tabella 3. Descrizione degli studi sulla sicurezza cardiovascolare di Olmesartan**

Studio	N. pazienti	Disegno	Pazienti	Comparator	RISULTATI
ROAD MAP [7]	4.447	RCT	Diabetici di tipo 2 senza microalbuminuria	Placebo	<b>Morte CV: 15 (0,7%) olmesartan vs 3 (0,1%) placebo p&lt;0,01. Infarto miocardico: 5 (0,2%) olmesartan vs 0 placebo. Morte improvvisa: 7 (0,3%) vs 1 (p&lt;0,1%). Mortalità totale: 26 (1,2%) olmesartan vs 15 (0,7%) placebo (p=ns)</b>
ORIENT [8]	577	RCT	Diabetici di tipo 2 con nefropatia, trattati con ACE-i	Placebo	<b>Mortalità CV: 10 (3,5%) olmesartan vs 3 (1,1%) placebo. Iperkalemia: 9,2% olmesartan vs 5,3% placebo. Amputazioni: 1,4% olmesartan vs 0 placebo</b>
MEDICARE [9]	158.054 (O)	Coorte	In trattamento con olmesartan oppure con un altro sartano	Sartani	<b>Olmesartan ad alte dosi per &gt; 6 mesi: IMA: 1,48 (diabetici) vs 0,72 (non diabetici); Morte: 2,03 (diabetici) vs 0,46 (non diabetici)</b>
CPRD [10]	3.964 (O)	Coorte	In trattamento con olmesartan oppure con un altro sartano	Sartani	Olmesartan in tutta la coorte: <b>morte: HR = 1,16 (0,95-1,42)</b> . Nel sottogruppo trattato con alte dosi: IMA: HR = 3,09 e morte: HR = 2,03
Walker et al. [11]	57.123 (O)	Coorte	In trattamento con olmesartan, un altro sartano oppure ACE-i	Sartani	Nella sottopopolazione diabetica, raddoppio del rischio di morte improvvisa nei trattati con olmesartan vs altri sartani oppure vs ACE-i (tuttavia il numero di eventi è esiguo)
Padwal et al. [12]	10.370 (O)	Coorte	Diabetici, in trattamento con olmesartan oppure un sartano	Sartani	Lieve aumento del rischio di ricovero e/o morte con olmesartan in pazienti con pregressa malattia cardiovascolare. <b>Aumento significativo del rischio di ricovero</b> e non significativo per morte o ricovero nei pazienti con nefropatia

## BIBLIOGRAFIA

1. HAS France. Cardiology Focus on olmesartan. April 2015. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-01/olmesartan\\_summary.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-01/olmesartan_summary.pdf)
2. HAS France. Q&A. Médicaments de l'hypertension artérielle à base d'olmésartan : Pourquoi ne sont-ils plus remboursés? Quelle conduite à tenir? March 2016. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2620725/fr/medicaments-de-l-hypertension-arterielle-a-base-d-olmesartan-pourquoi-ne-sont-ils-plus-rembourses-quelle-conduite-a-tenir](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2620725/fr/medicaments-de-l-hypertension-arterielle-a-base-d-olmesartan-pourquoi-ne-sont-ils-plus-rembourses-quelle-conduite-a-tenir)
3. Agenzia Italiana del Farmaco. Banca dati Farmaci. <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>
4. Agenzia Italiana del Farmaco. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2015. Giugno 2016. <http://www.aifa.gov.it/it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2015>
5. 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>
6. Font M, et al. Non tutti i sartani sono uguali. Infofarma 4. Settembre 2014. [https://www.ulss20.verona.it/data/29/Informazioni/InfoFarma\\_4\\_2014.pdf](https://www.ulss20.verona.it/data/29/Informazioni/InfoFarma_4_2014.pdf)
7. Haller H, Ito S et al . Studio ROADMAP – Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl Med 2011- 364 , 907-17
8. Imai E, Chan et al.- Effects of olmesartan and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with nephropathy: a multicenter, randomized , placebo controlled study. DIABETOLOGIA 2011;54:2978-86
9. Graham DJ et al – Cardiovascular and Mortality risk in elderly Medicare beneficiaries treated with olmesartan versus other angiotensin receptor blockers. Pharmacoepidemiology and drug safety 2014 – 23:340-7
10. Zhou EH et al – 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. Pharmacoepidemiology and drug safety 2014. 23:340-7
11. Walker AM et al – Cardiac mortality in user of olmesartan, other angiotensin- receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors. Pharmacoepidemiology and drug safety 2014 ; 23:348-56.
12. Padwal R. et al – Comparative effectiveness of olmesartan and other angiotensin receptor blockers in diabetes mellitus. Retrospective cohort study. Hypertension 2014; 63: 977-83.
13. ANSM 15.07.2014. L'ANSM rappelle le risqué d'enteropathies graves chez certains patients traités par l'olmesartan. [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)
14. 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>
15. Ianiro G et al. Systematic review: sprue-like enteropathy associated with olmesartan. Aliment Pharmacol Ther 2014; 40:16-23.
16. Basson M, Mezzarobba M, Weill A, Ricordeau P, Allemand H, Alla F, Carbonnel F. Severe intestinal malabsorption associated with olmesartan: a French nationwide observational cohort study. Gut. 2016 Oct;65(10):1664-9. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309690.

