

Commenti al lavoro:

Colombo, GL, Muzio A

Gli inibitori di pompa protonica nelle patologie acido-correlate:

il ruolo di rabeprazolo in una strategia di cost minimisation

Cristina Rossi, Medical Manager Gastrointestinal AstraZeneca

Giancarlo Benelli, Economic Affairs Manager AstraZeneca



Facendo riferimento all'articolo apparso sul numero 1 anno 2003 di questa rivista, al fine di ristabilire la corretta interpretazione dei dati scientifici disponibili nell'ambito della classe dei farmaci inibitori della pompa protonica (IPP), si evidenziano di seguito alcuni punti critici che riteniamo necessario commentare.

Analisi di costo minimizzazione

Il titolo del lavoro riconduce il contributo degli autori ad una strategia di "cost minimisation".

Questa definizione richiama una tipologia ben precisa di analisi farmacoeconomica, che è una particolare applicazione dell'analisi di costo efficacia, utilizzabile solo se si ha evidenza che le alternative confrontate abbiano identica efficacia. Questo non è il caso degli inibitori di pompa protonica, come dimostrano le più recenti evidenze cliniche.

Esomeprazolo, primo IPP sviluppato come isomero puro, da un punto di vista farmacodinamico, a parità di dosi, è in grado di controllare il pH intragastrico per un periodo di tempo maggiore ed in misura superiore rispetto ad omeprazolo [1-3]. A questa evidenza corrisponde un'efficacia clinica superiore rispetto ad omeprazolo dimostrata sia nella guarigione della Malattia da Reflusso Gastroesofageo (MRGE) erosiva sia nella cicatrizzazione dell'ulcera duodenale *Helicobacter pylori* positiva [4-7]. Nell'indicazione ulcera peptica, esomeprazolo al dosaggio di 20 mg è l'unico IPP ad avere come periodo di trattamento raccomandato in scheda tecnica, una sola settimana per la cicatrizzazione dell'ulcera duodenale rispetto al minimo di due settimane raccomandate per omeprazolo, lansoprazolo e pantoprazolo e di quattro settimane per rabeprazolo.

Il controllo del pH intragastrico risulta inoltre maggiormente controllato da esomeprazolo rispetto a tutti i più recenti IPP (lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo) [8-9].

In un confronto clinico diretto esomeprazolo è risultato statisticamente più efficace di lansoprazolo sia nella cicatrizzazione che nella prevenzione delle recidive della MRGE [10-11].

Una recente metanalisi tra IPP nella terapia della MRGE ha infine evidenziato che con l'introduzione di esomeprazolo nella pratica clinica non è più possibile sostenere una equivalenza terapeutica tra IPP in quanto esomeprazolo è il più efficace mentre tutti i precedenti IPP sono simili ad omeprazolo [12].

Pertanto, alla luce di tali evidenze, la *cost minimisation* non costituisce la corretta metodologia d'analisi di questa categoria di farmaci.

ATC I livello

La classe ATC al I livello contiene sia farmaci per il tratto alimentare (*dagli stomatologici, agli antinfiammatori, agli antiemetici, ai lassativi, agli antidiarroici, agli antiulcera*), sia farmaci metabolici (*es. antidiabetici, inclusa insulina*).

È pertanto impreciso riferirsi a questa classe in termini di farmaci "gastrointestinali". Se si intende analizzare la spesa per tali farmaci, è necessario effettuare l'analisi a livelli successivi della classificazione ATC.

Dosaggio di esomeprazolo

La dose definita giornaliera (DDD – stabilita dal WHO Collaborating Centre di Oslo) di esomeprazolo, 20 mg, corrisponde al dosaggio pieno, come per tutti gli altri IPP. Il dosaggio di 20 mg non è infatti il dosaggio dimezzato del farmaco, bensì la dose del farmaco indicata per il trattamento della sintomatologia da MRGE e per il mantenimento della MRGE erosiva secondo una posologia continuativa. Il dosaggio da 20 mg è anche indicato nella MRGE non erosiva secondo un innovativo ed unico schema terapeutico approvato ovvero *pro re nata*.

Tale dosaggio è inoltre indicato nella cicatrizzazione ed eradicazione dell'*Helicobacter pylori* con la stessa posologia (*bid*) utilizzata per tutti gli altri IPP.

L'esame della letteratura clinica e delle indicazioni autorizzate avrebbe consentito agli autori di rilevare che la dose più elevata, 40 mg, corrisponde alla dose raccomandata solo nel trattamento acuto dell'esofagite che non rappresenta l'indicazione principale. Inoltre ci sembra corretto precisare che, a differenza di quanto rilevato dagli autori che citano solo due degli studi clinici pubblicati su esomeprazolo, sono disponibili numerosi studi in cui la posologia del prodotto è pari a 20 mg, dall'inizio dello studio stesso o dopo l'effettuazione della fase di terapia acuta [11, 13-20].

Appare evidente, perciò, che ogni riferimento al dosaggio di 20 mg in termini di mezza dose, sia esso relativo alle DDD presenti nelle confezioni o ai costi per confezione, non è corretto e contraddice quanto stabilito e pubblicato dagli organismi preposti alla definizione della DDD, citati dagli autori stessi.

Inoltre, le considerazioni sui criteri non omogenei che sarebbero stati adottati per la definizione delle DDD degli inibitori di pompa da parte delle citate organizzazioni sottende una parzialità degli enti in questione forse non pertinenti ad uno studio di farmacoeconomia.

In ogni caso, poiché la DDD pubblicata di esomeprazolo è 20 mg [21], la stima di un costo medio per DDD deve essere effettuata in tali termini, e non in base ad una DDD superiore ipotizzata dagli autori.

Costo del trattamento

Per quanto riguarda poi il confronto del costo di un trattamento con esomeprazolo rispetto a rabeprazoloⁱ tale costo non può essere stabilito semplicemente confrontando il costo in base al numero di unità posologiche contenute in una scatola, per di più a dosaggi definiti arbitrariamente dagli autori come “equivalenti”.

Il risparmio ipotizzato dagli autori con rabeprazolo rispetto agli altri IPP tiene infatti conto unicamente dei costi dei farmaci e non del maggior consumo di risorse necessarie con un farmaco di minore efficacia [12].

Pertanto, non essendo sostenibile il concetto di equivalenza terapeutica tra gli IPP, e non potendo stimare adeguatamente le risorse, la stima di 769 pazienti potenzialmente trattabili in più non è corretta.

Inoltre si fa presente, per evitare ulteriori future imprecisioni, che esomeprazolo ha dimostrato, nelle indicazioni e al dosaggio citato, una maggiore efficacia e rapidità d'azione del capostipite della classe, omeprazolo. Tale risultato clinico ha consentito di raccomandare un impiego più breve di questo inibitore di pompa nella terapia acuta dell'esofagite e nell'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*, riportata anche nel sommario delle caratteristiche del prodotto (*SmPC*).

Notai

Ci riferiamo alle considerazioni riportate a pagina 21

Nota ii

Lucioni C, Mazzi S

Il modello di minimizzazione dei costi

Gli autori ipotizzano un utilizzo analogo di tutti gli IPP secondo il seguente schema:

- Trattamento a dosaggio “pieno per 4 settimane”
- Mantenimento di un anno a “mezzo dosaggio”

Non vengono però dichiarati:

- quali siano le evidenze cliniche a supporto di ciò;
- se sono strategie impiegate in studi clinici a lungo termine;
- se derivano da studi osservazionali.

Inoltre, le evidenze cliniche non derivano dal database di Health Search, come citato, perché questo non rilevava durate di trattamento compatibili con una strategia di mantenimento.

In ultima analisi ci permettiamo di osservare che l'articolo riporta i dati di spesa dell'OSMED, una diffusa spiegazione dei criteri adottati per la recente revisione del Prontuario Farmaceutico Nazionale (*PFN*), già esaurientemente riportati nei testi di legge e nella prefazione al PFN stesso, e riprende diffusamente diversi spunti di un recente lavoro pubblicato su *Pharmacoeconomics Italian Research Articles*ⁱⁱ, senza fornire dati originali o spunti critici sorretti da evidenze precise. Ci auguriamo che nel futuro il contributo su questi temi fornisca argomenti di dibattito più solidi e stimolanti.

BIBLIOGRAFIA

1. Junghard O, Hassan-Alin M, Hasselgren G. *The effect of AUC and Cmax of esomeprazole on acid secretion and intragastric pH*. *Gastroenterology* 2000; 118 (4) (Suppl. 2, Part 1 of 2): A17, Abs 331.
2. Tonini M, Vigneri S, Savarino V, Scarpignato C. *Clinical pharmacology and safety profile of esomeprazole, the first enantiomerically pure proton pump inhibitor*. *Digestive and Liver Disease* 2001;33(7):600-6.
3. Lind T, Rydberg L, Kylebäck A, Jonsson A, Andersson T, Hasselgren G, Holmberg J, Röhss K. *Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (7): 861-7.
4. Kahrilas P, Falk, GW, Johnson DA et al. *Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2000; 14 (10): 1249-58.
5. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J et al. *Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: A randomized controlled trial*. *American Journal of Gastroenterology* 2001; 96 (3): 656-65.
6. Tulassay Z, Kryszewski A, Dite P, Kleczkowski D, et al. *One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates Helicobacter pylori and heals patients with duodenal ulcer disease*. *European Journal Of Gastroenterology & Hepatology* 2001; 13: 1457-1465.

7. Veldhuyzen van Zanten S, Lauritsen K, Delchier J-C, Labenz J, et al. *One-week triple therapy with esomeprazole, a new proton pump inhibitor, provides effective eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcer disease.* Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2000; 14 (12): 1605-1611.
8. Röhss K, Wilder Smith CH, Claar Nilsson C, Hill LT, Hasselgren G. *Esomeprazole 40mg provides more effective acid control than standard doses of all other proton pump inhibitors.* South African Medical Journal 2002;92(7):571
9. Lindberg P., Keeling D., Fryklund J et al. *Review article: gastric acidity-comparison of esomeprazole with other proton pump inhibitors.* Aliment Pharmacol Ther 2003; 17 (Suppl1): 10-15
10. Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE et al. *Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis.* American Journal of Gastroenterology 2002;97(3):575-83.
11. K. Lauritsen, J. Devière, M.-A. Bigard, E. Bayerdörffer, et al. *Esomeprazole 20 mg and lansoprazole 15 mg in maintaining healed reflux oesophagitis: Metropole study results.* Aliment Pharmacol Ther 2003; 17 :333-341
12. Edwards SJ, Lind T, Lundell L. *Systematic review Of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis.* Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2001; 15 (11): 1729-36
13. Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB, Goldstein JL et al. *Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety.* American Journal of Gastroenterology 2001; 96(1): 27-34.
14. Vakil NB, Shaker R, Johnson DA, et al. *The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive oesophagitis: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety.* Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2001; 15 (7): 927-935
15. Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi Hihnala H, Lind T et al. *Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a controlled trial of 'on-demand' therapy for 6 months.* Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2001; 15 (3): 347-54.
16. Talley NJ, Venables TL, Green JR, Armstrong D et al. *Esomeprazole 40mg and 20mg is efficacious in the long-term management of patients with endoscopy-negative GERD: A placebo-controlled trial of on-demand therapy for 6 months.* Gastroenterology 2000;118(4)(Suppl 2):A658, Abs 3608. Digestive Disease Week, May 21-24, 2000 San Diego, California, DDW 2000.
17. Yeomans ND, Hawkey CJ, Jones R et al. *Esomeprazole provides effective control of NSAID-Associated Upper GI Symptoms on Patients continuing to take NSAIDs.* Gastroenterology 2003; 124 (4 suppl 1)) A-107 Abs 795
18. Tack J, Deprez P, Vandenhoven G, Daems K *Efficacy and costs of on demand treatment with esomeprazole 20 mg in patients with endoscopy negative reflux disease(ENRD).* Acta Gastro-Enterologica Belgica 2003; 66(1), Abs D38 The 15th Belgian week of Gastroenterology, Joint Meeting of Gastroenterology
19. Katz PO, DeVault KR, Hwang C and Levine JG. *Baseline severity of heartburn does not influence resolution of heartburn in patients with endoscopy-negative GERD* J Gastroenterol Hepatol 2002; 17 A1-A1024
20. Malfertheiner P, Leodolter a, Vieth M, Jaspersen D et al. *Which factors have an impact on healing and symptoms relief in patients with erosive and non erosive GERD treated with esomeprazole? An analysis based on the proGERD study initiative.* Gastroenterology 2002; 122(4)(suppl 1):A198
21. Informatore Farmaceutico 2003