

**ALLEGATO 7**

Sintesi delle virtù terapeutiche degli inibitori di pompa protonica (IPP)
in funzione della loro efficacia relativa e del loro costo per il SSN
INIBITORI DI POMPA PROTONICA (IPP) DI PRIMA SCELTA
in assenza di specifiche indicazioni o controindicazioni

Tre recenti valutazioni dell'utilizzo, dell'efficacia e della sicurezza comparative degli IPP sono state realizzate in Canada¹, Francia² e negli Stati Uniti³. In tutti i casi è stata effettuata una analisi critica sistematica degli studi disponibili e della ricerca clinica in corso. Questa sintesi è basata su questi rapporti e sulle note AIFA n° 1 e 48.

Tutti i principi attivi distribuiti in Italia sono disponibili come medicinale equivalente:

	Nomi commerciali <i>* dosi clinicamente equivalenti negli studi clinici</i>	Dose standard*	Dose doppia*
esomeprazolo	Nexium, Axagon, Lucen, Esopral ed equivalenti	20 mg	40 mg
lansoprazolo	Lansox, Limpidex, Zoton ed equivalenti	15 mg	30 mg
omeprazolo	Mepal, Omeprazen, Losec, Antra ed equivalenti	20 mg	40 mg
pantoprazolo	Peptazol, Pantecta, Pantopan, Pantorc ed equivalenti	20 mg	40 mg
rabeprazolo	Pariet	10 mg	20 mg

Gli IPP hanno tre indicazioni principali⁴:

- l'eradicazione dell'*Helicobacter Pylori* e il trattamento delle ulcere gastroduodenali;
- la prevenzione e il trattamento delle lesioni gastroduodenali da FANS nei pazienti a rischio;
- il trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) e dell'esofagite da reflusso.

Le indicazioni da scheda tecnica e la posologia consigliata differiscono tra i vari IPP.

L'ESSENZIALE

Non esistono differenze tra IPP in termini di efficacia e di tolleranza.

Non esistono indicazioni preferenziali tra IPP per alcuna delle indicazioni cliniche, se usati a dosaggi clinicamente equivalenti e per periodi di trattamento adeguati, mentre il costo di acquisto è differente tra le varie molecole. La prescrizione appropriata deve sempre portare pari attenzione all'economicità di acquisto e alla qualità della risposta, che può variare nel singolo paziente.

Molte prescrizioni sono clinicamente poco giustificate.

Per un consistente numero di pazienti la prescrizione di un IPP è inappropriata. Allo stato attuale delle conoscenze sono considerabili clinicamente poco giustificate le prescrizioni di IPP per:

- dispepsia funzionale (tranne che in presenza di una MRGE studiata con endoscopia)
- la prevenzione di lesioni gastroduodenali da FANS utilizzati per brevi periodi in pazienti non a rischio (adulti di età minore di 65 anni, senza anamnesi di ulcera né in trattamento cronico con antiaggreganti, anticoagulanti o corticosteroidi)

Quali IPP preferire?

Per la terapia iniziale della maggioranza dei disturbi acido-correlati qualsiasi IPP va bene purchè utilizzato a dosi clinicamente equivalenti (dose standard, dose doppia; dose mezza in alcuni casi).

Quale dose impiegare all'inizio?

Non è stata dimostrata la superiorità clinica di dosi doppie equivalenti rispetto a dosi standard equivalenti.

¹ Evidence for PPI Use in Gastroesophageal Reflux Disease, Dyspepsia and Peptic Ulcer Disease. March 2007 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, Canada). COMPUS - Optimal therapy report. 1(2).

² Médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. Déc. 2009 Haute Autorité de Santé (Francia).

³ Drug Class Review: Proton Pump Inhibitors - May 2009. DERP, Oregon Health & Science University (USA).

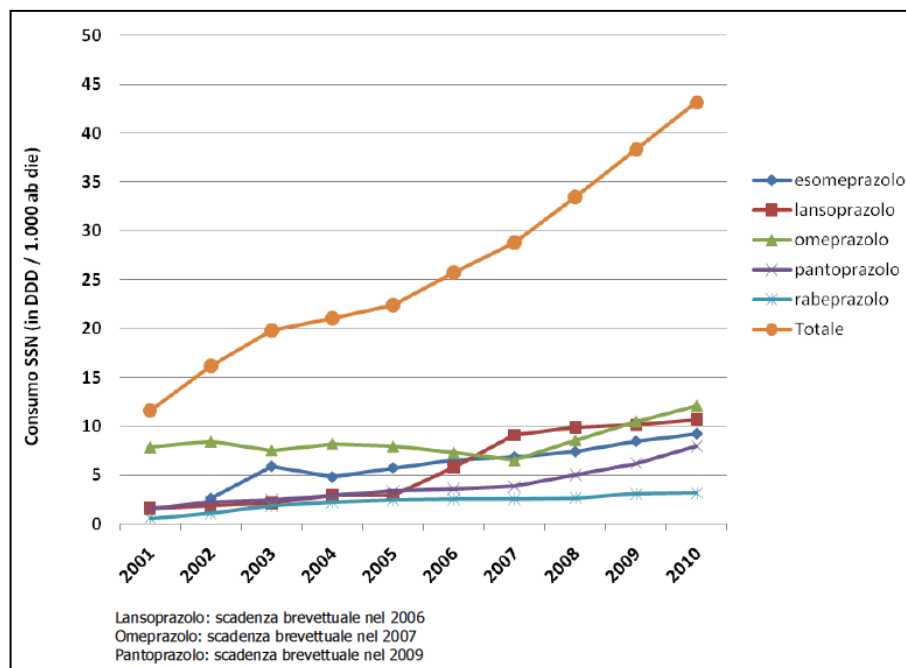
⁴ Tutti gli IPP sono inoltre indicati nel trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison e in altre patologie rare a gestione specialistica che non sono prese in considerazione in questo rapporto.

La dose standard è sufficiente per il trattamento iniziale di tutti i tipi di pazienti.

Quando non servono gli IPP?

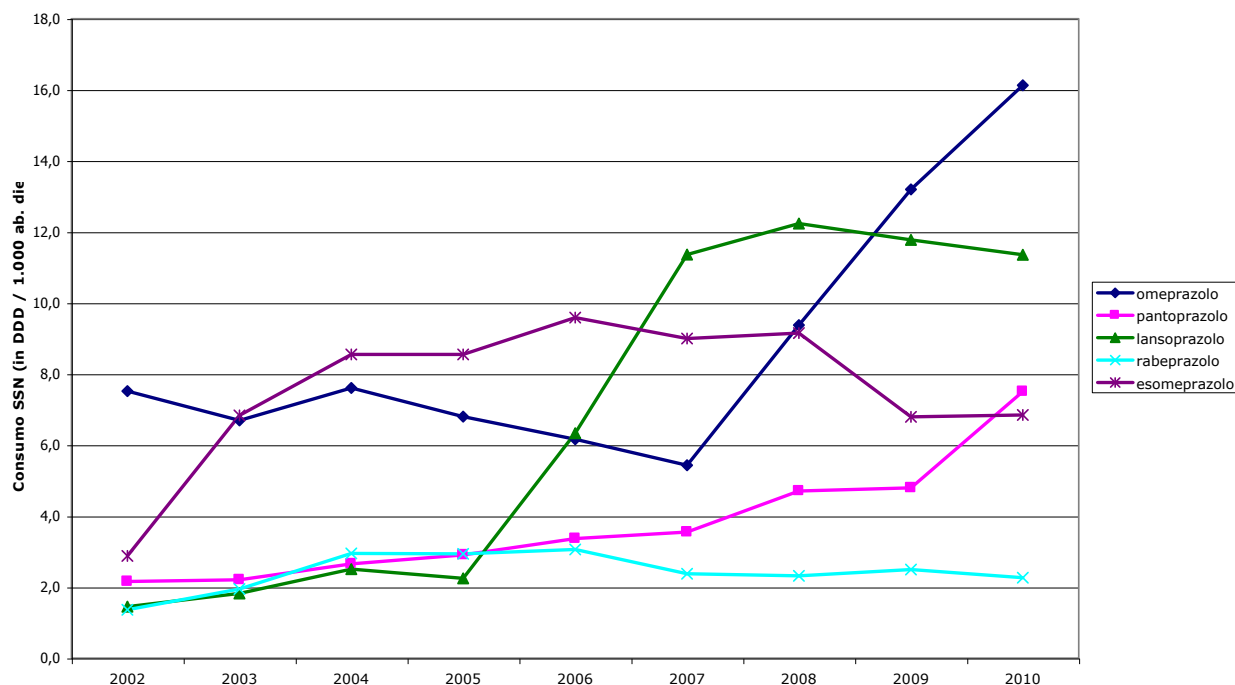
Gli studi clinici suggeriscono che gli IPP non hanno efficacia nel migliorare i sintomi dell'asma, i sintomi laringei o la tosse cronica che può essere (solo statisticamente, non clinicamente) associata alla MRGE.

VOLUMI DI IPP PRESCRITTI IN LOMBARDIA NEL 2001-2010⁵



VOLUMI DI IPP PRESCRITTI NELLA PROVINCIA DI PAVIA, ANNI 2002-2010

Volumi di IPP prescritti in Provincia di Pavia - Anni 2002-2010



⁵ L'uso degli Inibitori di Pompa Protonica in Lombardia: analisi di farmacoutilizzazione e di farmacovigilanza. Febbraio 2011. Disponibile sul sito web del Centro Regionale di Farmacovigilanza. Olivia Leoni*, Valentino Conti*, Lucrezia Magistro**, Stefania Scotto*
 *Centro Regionale di Farmacovigilanza Regione Lombardia **Scuola di Specializzazione in Farmacologia Medica, Università degli Studi di Milano.

SOVRATRATTAMENTO INAPPROPRIATO

- Reazioni avverse: aumentato rischio di fratture⁶, di infezione da Clostridium difficile^{7,8}, associazione con polmonite (CAP)⁹, possibile con cancro coloretale¹⁰
- Comorbidità o interazioni negative: warfarin, fenitoina, clopidogrel (ampia discussione)
- Remissione ottenuta o risposta inadeguata (revisione annuale per riduzione dose, trattamento intermittente, antiacidi, alginati)¹¹
- IPP NON INDICATO: IL PRINCIPALE PROBLEMA¹² (7), spinto dal marketing. Per disturbi vaghi o modesti e uso "diagnostico" è sufficiente un breve periodo, per evitare una cronicizzazione inappropriata¹³.
- Inappropriata profilassi in ospedale. Quando è necessario completare sul territorio un ciclo di profilassi iniziato in ospedale, va garantita una distribuzione diretta.

COME SOSPENDERE I TRATTAMENTI CON IPP

I problemi della sospensione sono:

- ricaduta, ricorrenza, rischio di sanguinamento (in funzione della patologia indicante): non vanno sospesi nel Barrett e in alcune esofagiti complicate (stenosi, ulcere, emorragie)
- possibile rimbalzo ipersecretivo acido, studiato per 12 settimane su 120 volontari sani¹⁴: otto settimane di IPP inducono entro due settimane dalla sospensione ipersecrezione acida che dura fino a 4 settimane

La sospensione deve essere graduale solo nei dispeptici o nei pazienti con MRGE che si presume possano ritornare sintomatici. Negli altri casi la sospensione non comporta significativi problemi.

IN SOSTANZA

Iniziare gli IPP solo se e quando clinicamente indicato
Usarli per il minor tempo possibile
In alcuni casi¹⁵ considerare gli anti-H2

⁶ U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication. Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. May 2010.

⁷ Howell MD et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial Clostridium difficile infection. Arch Intern Med 2010; 170: 784-790.

⁸ Linksky A. Proton pump inhibitors and risk for recurrent Clostridium difficile infection. Arch Intern Med 2010; 170: 772-778.

⁹ Herzig SJ et al. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. JAMA 2009; 301: 2120-2128.

¹⁰ Chubak J. Colorectal cancer risk in relation to use of acid suppressive medications. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2009; 18: 540-544

¹¹ National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Dyspepsia: Managing dyspepsia in adults in primary care. Clinical Guideline CG17, August 2004.

¹² Katz MH. Failing the acid test. Benefits of proton pump inhibitors may not justify the risks for many users. Arch Int Med 2010; 170: 747-748.

¹³ McColl K, Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. Gastroenterology 2009; 137: 20-39.

¹⁴ Reimer C et al. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. Gastroenterology 2009; 137: 80-87.

¹⁵ Smith AD et al. Dyspepsia on withdrawal of ranitidine in previously asymptomatic volunteers. Am J Gastroenterology 1999; 94: 1209-1213.

NUOVE INDICAZIONI REGIONALI IN TEMA DI APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

Oggetto : Rimborsabilità medicinale "Esomeprazolo 20 mg e 40 mg in confezione da 28 capsule"

Si ritiene opportuno segnalare che con Determina AIFA 18/07/2016, pubblicata sulla G.U. n. 191 del 17/08/2016, è stata prevista la rimborsabilità del medicinale ad uso umano "Esomeprazolo 20 mg e 40 mg" nelle confezioni da 28 capsule - classe A - nota 1/48.

L'utilizzo di tali nuovi confezionamenti, qualora il medico prescriva il principio attivo in questione, potrebbe essere vantaggioso sotto il duplice profilo di:

- aderenza al trattamento, dal momento che le note AIFA 1 e 48 stabiliscono la rimborsabilità del medicinale per una durata di trattamento non inferiore alle 4 settimane;
- economicità, in quanto il costo della singola unità posologica da 20 mg o 40 mg nella confezione da 28 cps è inferiore alle medesimo in confezione da 14 cps, con un risparmio del 25%.

Si fa presente che le confezioni in oggetto non sono inserite nella lista di trasparenza di AIFA e sono pertanto escluse dal sistema di rimborso di riferimento e dal relativo meccanismo di sostituzione (art. 7 L. 405/2001).