



**REGIONE  
PUGLIA**

**AREA POLITICHE PER LA PROMOZIONE  
DELLA SALUTE DELLE PERSONE  
E DELLE PARI OPPORTUNITÀ**

**SERVIZIO PROGRAMMAZIONE ASSISTENZA  
TERRITORIALE E PREVENZIONE**

Ufficio Politiche del Farmaco e  
dell'Emergenza/Urgenza

AOO\_152 / 941  
PROTOCOLLO USCITA

**22 GEN. 2015**

Trasmissione a mezzo fax e  
posta elettronica ai sensi  
dell'art.47 del D. Lgs n. 82/2005

**Alla cortese attenzione:**  
**Direttori Generali e Sanitari**  
**-delle Aziende Sanitarie Locali**  
**-delle Aziende Ospedaliere Universitarie**  
**-degli IRCCS ed Enti Ecclesiastici**  
**(e per il loro tramite alle U.O. di Farmacia**  
**Rappresentanti delle Organ. Sindacali MMG e PLS**  
**Pres. Federfarma Provinciali**  
**Pres.Ordine dei Medici Provinciali**  
**Assofarm Puglia**  
**Loro Sedi**

**Oggetto: notifica Deliberazione della Giunta Regionale n. 2835 del 30.12.2014.**

Si trasmette, in allegato, con valore di notifica la Deliberazione della Giunta Regionale n. 2835 del 30.12.2014 "Interventi in materia farmaceutica ai fini del contenimento della spesa e della appropriatezza prescrittiva degli inibitori di Pompa Protonica. Revoca DGR 2376/2009".

Si richiede la massima divulgazione della presente a tutti gli operatori sanitari interessati.

Cordialmente

AP/

Il Funzionario Istruttore  
dott. Francesco Colasuonno

Il Dirigente dell' Ufficio  
dott.ssa Mariangela Lomastro

[www.regione.puglia.it](http://www.regione.puglia.it)

**Ufficio Politiche del Farmaco ed Emergenza / Urgenza**

Via Gentile, 52 - 70126 Bari - Tel: 080 5404951 - Fax: 080 5409521

mail: f.colasuonno@regione.puglia.it - pec: farmaceutica.regione@pec.rupar.puglia.it

AREA POLITICA E AMMINISTRATIVA - SALUTE  
 DELLE ATTIVITÀ SANITARIE E DELL'OPERA DI ASSISTENZA  
 SERVIZIO REGIONALE DI ASSISTENZA TERRITORIALE E PREVENZIONE  
 Prot. n. 15215/15/13 n. 635  
 Assegnato al Gruppo: **FRONTADIA**  
 Il Dirigente del Servizio  
 Al sensi dell'art. 24 l. 59 e s.m.l.  
 Assegnato al Gruppo: .....  
 Il Dirigente dell'Ufficio



Provvedimento adottato in aggiunta  
 agli argomenti iscritti all'o.d.g.; ai  
 sensi dell'art.3, ultimo comma, del  
 Regolamento interno.

# REGIONE PUGLIA

Deliberazione della Giunta Regionale

N. **2835** del 30/12/2014 del Registro delle Deliberazioni

Codice CIFRA: ATP/DEL/2014/00090

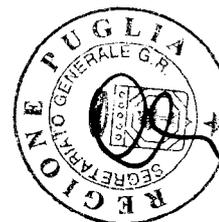
**OGGETTO:** : Interventi in materia farmaceutica ai fini del contenimento della spesa e della appropriatezza prescrittiva degli Inibitori di Pompa Protonica. Revoca DGR 2376/2009.

L'anno 2014 addì 30 del mese di Dicembre, in Bari, nella Sala delle adunanze, si è riunita la Giunta Regionale, previo regolare invito nelle persone dei Signori:

Sono presenti:		Sono assenti:	
V. Presidente	Angela Barbanente	Presidente	Nichi Vendola
Assessore	Leo Caroli	Assessore	Loredana Capone
Assessore	Giovanni Giannini	Assessore	Leonardo Di Gioia
Assessore	Silvia Godelli		
Assessore	Guglielmo Minervini		
Assessore	Fabrizio Nardoni		
Assessore	Lorenzo Nicastro		
Assessore	Donato Pentassuglia		
Assessore	Alba Sasso		

Assiste alla seduta il Segretario redigente: Dott.ssa Antonella Bisceglia

  
 REGIONE PUGLIA  
 Prot. AOO...15215/15/13...n° 635



L'Assessore al Welfare, Donato Pentassuglia, sulla base dell'istruttoria espletata dall'Ufficio Politiche del Farmaco e dell'Emergenza/Urgenza e confermata dal Dirigente del Servizio Programmazione Assistenza Territoriale e Prevenzione riferisce:

Il Rapporto OsMed 2013 nella sezione riguardante "consumi e spesa per classe terapeutica e dati epidemiologici" riporta tra i tre principi attivi a maggior spesa dell'anno 2013 gli inibitori di pompa protonica.

Nella Regione Puglia, dalla elaborazione dei dati da Progetto SFERA, si evince un incremento per la Defined Daily Dose (DDD) o dose definita giornaliera degli inibitori della pompa protonica (PPI), omeprazolo, esomeprazolo lansoprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo, nel primo semestre 2014 verso il primo semestre 2013, pari all'8.78 % a fronte di un incremento di DDD del dato Italia pari al 3.69%.

La Regione Puglia, per tale gruppo terapeutico ATC A02BC, con la legge regionale n. 39/2006 "Norme relative all'esercizio provvisorio del bilancio di previsione per l'anno finanziario 2007 art. 12 Interventi in materia di assistenza farmaceutica" aveva inteso disciplinare l'impiego degli PPI.

Con DGR n. 2376/2009, giusto quanto previsto dalla precitata Legge regionale n. 39/2009, fermo restando tutto quanto disposto dall'AIFA con le Note 1 e 48, erano stati definiti, tra l'altro, per la prescrizione della terapia giornaliera di farmaci un prezzo per i dosaggi minimi non superiore a euro 0,26 e un prezzo per i dosaggi massimi non superiore a euro 0,54. La Corte Costituzionale, con sentenza n. 44 del 08 febbraio 2010, dichiarava l'incostituzionalità dell'art.12 della legge regionale n. 39/2006; in ragione di tale sentenza la DGR n. 2376/2009 non aveva più alcuna validità.

Con nota prot. AOO/152/3623 del 18 febbraio 2010, l'Assessore alla Sanità pro tempore, preso atto delle considerazioni espresse dalla Corte sulla legge regionale 39/2006 definita la DGR n.2376/09 decaduta.



La Giunta Regionale con provvedimento n. 1403 del 4 luglio 2014 "Approvazione Programma Operativo 2013-2015 predisposto ai sensi dell'art. 15, comma 20, del D.L. n. 95/2012 convertito, con modificazioni, in legge n. 135/2012." ha previsto, tra gli interventi da attuare per il raggiungimento degli obiettivi attesi, alla luce della spesa netta SSN x 1000 abitanti anno 2012 (Fonte dati Progetto Sfera) analizzata per macro aree, l'intervento sugli inibitori di pompa protonica, prevedendo un risparmio che si potrà attestare su circa 8 milioni di euro, per allinearsi almeno al dato nazionale.

Da una prima analisi dei dati in possesso, preso atto che i farmaci PPI possono considerarsi sovrapponibili nelle indicazioni e di conseguenza nell'uso, si presume che l'incremento di spesa sia dovuto a modalità prescrittive non del tutto appropriate anche in considerazione delle limitazioni ai periodi di trattamento già disciplinati dalle Note AIFA 1 e 48.

A tal proposito, la Commissione per l'Appropriatezza prescrittiva, istituita con DGR n. 1226 del 24/08/2005, preso atto di quanto disposto dalle precitate note AIFA 1 e 48, nella riunione del giorno 16 settembre 2014, ha approvato l'ultima versione del documento "Uso appropriato dei PPI (Inibitori di Pompa Protonica) nella prevenzione del rischio di eventi maggiori gastrointestinali correlati all'uso cronico di FANS (Farmaci Antinfiammatori non Steroidei) incluso ASA a basso dosaggio in terapia antiaggregante" che ha lo scopo di rendere, per il medico prescrittore, più fruibili e di facile consultazione le appropriate indicazioni terapeutiche degli PPI.

Fermo restando la libera scelta prescrittiva del medico, al fine della razionalizzazione delle risorse, è necessario commisurare l'attuazione del diritto alla salute alle effettive disponibilità finanziarie e alla sostenibilità del sistema.

I medici di medicina generale (MMG), i pediatri di libera scelta (PLS), gli specialisti ospedalieri e ambulatoriali di strutture pubbliche e private accreditate/convenzionate, nella fase prescrittiva, valutate le eventuali interazioni con altri medicinali, devono privilegiare le molecole che hanno un rapporto costo/efficacia più favorevole, preso atto che i farmaci PPI possono considerarsi sovrapponibili nelle indicazioni e di conseguenza nell'uso.



Al fine di agevolare il medico prescrittore nella scelta prescrittiva, si rammenta che sul sito dell'Agenzia AIFA è mensilmente aggiornata la Lista di Trasparenza, da cui è possibile, a parità di indicazioni, individuare il farmaco con prezzo di riferimento più favorevole.

L'Ufficio Politiche del Farmaco, valutato positivamente il documento, ritiene, comunque, opportuno riportare di seguito le fattispecie più ricorrenti di somministrazione di PPI a scopo gastro-protettivo non in sintonia con quanto previsto dalle Note AIFA dalla letteratura scientifica:

- *Uso occasionale "in acuto" dei FANS,*
- *Pazienti in trattamento polifarmacologico o comunque trattati con farmaci per i quali non è documentata la gastrolesività;*
- *Pazienti in monoterapia con cortisonici, antiaggreganti diversi da ASA, eparine, anticoagulanti orali;*
- *Pazienti con storia di ulcera peptica che abbiano conseguito eradicazione dell'infezione da Helicobacter Pylori.*

Pertanto, preso atto che la Regione Puglia è attualmente sottoposta ai limiti previsti dal Piano Operativo e quindi maggiormente impegnata in una politica di razionalizzazione della spesa sanitaria, alla luce delle considerazioni su esposte ed al fine di offrire al medico prescrittore uno strumento di appropriatezza prescrittiva di facile consultazione, si propone alla valutazione della Giunta regionale:

- il documento "Uso appropriato dei PPI (Inibitori di Pompa Protonica) nella prevenzione del rischio di eventi maggiori gastrointestinali correlati all'uso cronico di FANS (Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei) incluso ASA a basso dosaggio in terapia antiaggregante", di cui all'allegato "A", parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, nonché la "Doctor Letter" di pari oggetto, di cui all'allegato "B", parte integrante e sostanziale del presente provvedimento.



Inoltre, , al fine sia della sostenibilità del sistema e sia come atto propedeutico ad una politica di budget, si propone che :

- il medico di MMG, PLS, a seguito della indicazione sulla ricetta del SSN della nota AIFA 1 e 48, deve trascrivere sulla scheda paziente una delle limitazioni previste dalle predette note e, per la Nota 48 anche la durata del trattamento, questo al fine di porre il Servizio farmaceutico della Azienda ASL ed il Distretto nelle condizioni di riscontrare l'appropriatezza prescrittiva;
- qualora tali prescrizioni non risultassero in sintonia con quanto previsto dalle Note AIFA 1 e 48, secondo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di spesa sanitaria" Legge 8 agosto 1996, n.425 Titolo I Art.1 comma 4, il costo del farmaco sarà addebitato al medico prescrittore;
- che i medici prescrittori, medici di medicina generale (MMG), pediatri di libera scelta (PLS), specialisti ospedalieri e ambulatoriali di strutture pubbliche e private accreditate/convenzionate prescrivano molecole che abbiano un rapporto costo/efficacia più favorevole a parità di indicazioni terapeutiche:

COPERTURA FINANZIARIA Ai sensi della L.R. n. 28/01 e successive modificazioni ed integrazioni.

La presente deliberazione non comporta implicazioni di natura finanziaria sia di entrata che di spesa e dalla stessa non deriva alcun onere a carico del bilancio regionale.

Il provvedimento del quale si propone l'adozione rientra tra quelli di competenza della Giunta regionale ai sensi dell'art.4, comma 4, lett. "a) e d)" della Legge regionale n.7/1997.

L'Assessore relatore, sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate, propone alla Giunta l'adozione del conseguente atto finale:

#### LA GIUNTA

- udita la relazione e la conseguente proposta dell' Assessore proponente;
- viste le dichiarazioni poste in calce al presente provvedimento dal funzionario istruttore, dal responsabile P.O., dal responsabile A.P., dalla Dirigente dell'Ufficio e dalla Dirigente del Servizio;
- a voti unanimi espressi nei termini di legge:



## DELIBERA

- di approvare, al fine sia della sostenibilità del sistema e sia come atto propedeutico ad una politica di budget, quanto espresso in narrativa, che qui si intende integralmente riportato;
- di adottare, al fine di fornire indicazioni per il corretto uso dei PPI nel trattamento, il Documento sull'“Uso appropriato dei PPI (Inibitori di Pompa Protonica) nella prevenzione del rischio di eventi maggiori gastrointestinali correlati all'uso cronico di FANS (Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei) incluso ASA a basso dosaggio in terapia antiaggregante” di cui all'allegato “A” e la “Doctor Letter” di cui all'allegato “B”, entrambi parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
- di disporre che il medico di MMG, PLS, a seguito della indicazione sulla ricetta del SSN della nota AIFA 1 e 48, deve trascrivere sulla scheda paziente una delle limitazioni previste dalle predette note e, per la Nota 48 anche la durata del trattamento, questo al fine di porre il Servizio farmaceutico della Azienda ASL ed il Distretto nelle condizioni di riscontrare l'appropriatezza prescrittiva;
- di disporre, altresì, che qualora tali prescrizioni non risultassero in sintonia con quanto previsto dalle Note AIFA 1 e 48, secondo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di spesa sanitaria” Legge 8 agosto 1996, n.425 Titolo I Art.1 comma 4, il costo del farmaco sarà addebitato al medico prescrittore ;
- di disporre che il medico prescrittore, i medici di medicina generale (MMG), Pediatri di libera scelta (PLS), specialisti ospedalieri e ambulatoriali di strutture pubbliche e private accreditate/convenzionate, nella fase prescrittiva, valutate le eventuali interazioni con altri medicinali, devono privilegiare le molecole che hanno un rapporto costo/efficacia più favorevole a parità di indicazioni terapeutiche, anche in considerazione alla sovrapponibilità nelle indicazioni e di conseguenza nell'uso dei farmaci PPI;

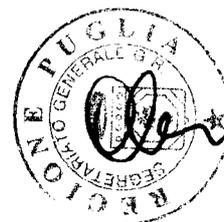


- di disporre che l'Ufficio Politiche del Farmaco e dell'Emergenza/Urgenza, avvalendosi delle funzionalità previste dal nuovo sistema Edotto monitorerà l'aderenza delle prescrizioni al presente provvedimento;
- di disporre che le Direzioni Sanitarie delle ASL, Aziende Ospedaliere, IRCCS ed EE, al fine di fornire suggerimenti o raccomandazioni di comportamento sulla diagnostica e sul management complessivo dei singoli scenari clinici, dovranno promuovere percorsi formativi sulla appropriatezza prescrittiva degli PPI e vigilare sul rispetto di quanto previsto con il presente provvedimento nella pratica clinica;
- di revocare, alla luce della sentenza della Corte Costituzionale n.44/2010 la DGR 2376 del 01 dicembre 2009;
- di disporre che il presente atto sia notificato, a cura del Servizio PATP, ai Direttori Generali delle AA.SS.LL., AA.OO., Rappresentanti legali IRCCS, EE.EE, della Regione Puglia che dovranno aver cura di darne la massima e capillare divulgazione, ai Presidenti degli Ordini dei Medici provinciali;
- di disporre la pubblicazione sul B.U.R.P. del presente atto

Il Segretario della Giunta  
*dott.ssa Antonella Bisceglia*

Il Presidente

*Angela Barbanente*

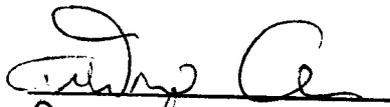


I sottoscritti attestano che il procedimento istruttorio loro affidato è stato espletato nel rispetto della vigente normativa regionale, nazionale e comunitaria e che il presente schema di provvedimento dagli stessi predisposto ai fini dell'adozione dell'atto finale da parte della Giunta regionale, è conforme alle risultanze istruttorie.

Il Funzionario istruttore  
(Francesco Colasuonno)



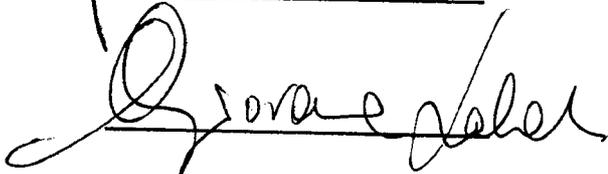
Il Responsabile A.P.  
(Pietro Leoci)



Il Dirigente dell'Ufficio  
(Mariangela Lomastro)



Il Dirigente del Servizio  
(Giovanna Labate)

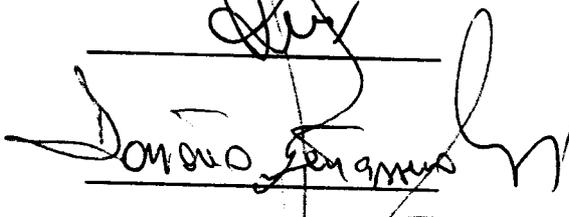


Il sottoscritto direttore di area non ravvisa la necessità di esprimere sulla proposta di delibera osservazioni ai sensi del combinato disposto degli artt. 15 e 16 del DPGR n. 161/2008.

Il Direttore d'Area Politiche per la Promozione della Salute, delle Persone e delle Pari Opportunità  
(Vincenzo Pomo)



L'Assessore proponente  
(Donato Pentassuglia)



Il Presente provvedimento è esecutivo  
Il Segretario della Giunta  
dott.ssa Antonella Bisceglia

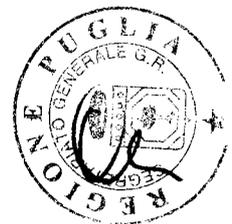
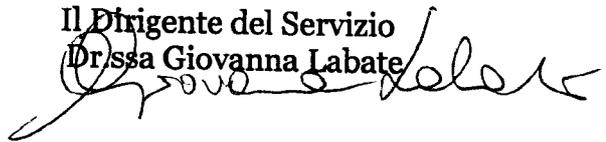


IL PRESENTE ALLEGATO SI COMPONE COMPLESSIVAMENTE  
DI N. 11 (UNDICI) PAGINE COMPRESA LA PRESENTE COME  
NEL DETTAGLIO SPECIFICATO:

ALLEGATO A: TOTALE PAGINE 8 (OTTO)

ALLEGATO B: TOTALE PAGINE 2 (DUE)

Il Dirigente del Servizio  
D<sup>ra</sup>ssa Giovanna Labate



ALLEGATO "A"

COMMISSIONE APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA REGIONE PUGLIA

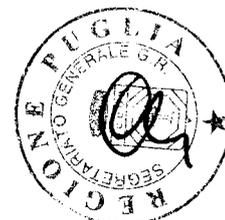
**Uso appropriato dei PPI (Inibitori di Pompa Protonica) nella prevenzione del rischio di eventi maggiori gastrointestinali correlati all'uso cronico di FANS (Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei) incluso ASA a basso dosaggio in terapia antiaggregante.**

I PPI rappresentano una classe di farmaci molto prescritti e utilizzati in quanto molto efficaci e ben tollerati, ma per tale motivo spesso vi è (o vi è stato) un abuso di prescrizione (Pham CQ et al. Ann Pharmacotherapy 2006, Grant K et al. Pharm World Science 2006), in particolare nell'ambito della malattia da reflusso gastro-esofageo, e talora per indicazioni inappropriate (Batuwitage BT et al. Postgrad Med Journal 2007, Ramirez E et al. Curr Clin Pharmacology 2010).

Gli inibitori della pompa protonica (PPI), omeprazolo, esomeprazolo lansoprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo, rappresentano per la nostra Regione un capitolo di spesa che si mantiene costantemente elevato, rispetto al resto d'Italia, sia pure nel trend di una riduzione globale di spesa per effetto della genericazione dei farmaci. Nel 2013 la spesa media netta a carico del SSN per 1000 abitanti è stata in Puglia di circa 14.000 euro contro i circa 11.000 euro della spesa media in Italia.

	DDD per 1000 ab.2013 ITALIA	DDD per 1000 ab.2013 Puglia	Spesa netta per 1000 ab.2013 ITALIA	Spesa netta per 1000 ab.2013 Puglia
INIBITORI DELLA POMPA ACIDA	888,31	1.062,31	11.515,01	14.391,19
A02BC03 LANSOPRAZOLO	256,46	353,91	3.427,12	4.814,79
A02BC02 PANTOPRAZOLO	220,58	293,76	3.229,01	4.503,80
A02BC01 OMEPRAZOLO	234,51	245,72	2.716,07	2.865,94
A02BC05 ESOMEPRAZOLO	148,95	146,72	1.847,58	1.966,36
A02BC04 RABEPRAZOLO	27,81	22,21	295,23	240,30

  
ASSESSORATO POLITICHE DELLA SALUTE - REGIONE PUGLIA



## CONTESTO NOTA AIFA 01

Per quanto riguarda l'utilizzo dei PPI per la profilassi di complicanze gravi del tratto gastroenterico superiore, la Nota AIFA 1 si riferisce esclusivamente all'uso cronico di FANS (Farmaci antinfiammatori Non Steroidei) e di ASA a basse dosi per antiaggregazione piastrinica e indica che la "gastro protezione" è indicata nei soggetti ad elevato rischio emorragico:

- Storia di pregressa emorragia digestiva o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante;
- Uso concomitante di anticoagulanti orali o cortisonici;
- Età avanzata.



La Nota 1 precisa anche che, nella popolazione "non ad alto rischio emorragico", l'incidenza di emorragie in corso di terapia con ASA a basso dosaggio è dello 0,4-0,5% circa, valore che non giustifica la gastroprotezione.

Pertanto, sulla base di quanto stabilito dalla Nota 1 ed in conformità con la letteratura scientifica, si può affermare che la somministrazione di PPI a scopo gastro-protettivo risulta inappropriata nelle seguenti condizioni:

- Uso occasionale ("in acuto") dei FANS,
- Pazienti in trattamento polifarmacologico o comunque trattati con farmaci per i quali non è documentata la gastrolesività;
- Pazienti in monoterapia con cortisonici, antiaggreganti diversi da ASA, eparine, anticoagulanti orali;
- Pazienti con storia di ulcera peptica che abbiano conseguito eradicazione dell'infezione da Helicobacter Pylori.

Tra i fattori di rischio per emorragia digestiva in pazienti che assumono ASA, oltre a quelli riportati nella nota 1, vi è l'infezione da Helicobacter pylori come fattore di rischio indipendente dalla storia di ulcera peptica, che, tra tutti i fattori di rischio, è l'unico che può essere "eliminato" con appropriato trattamento. In effetti le attuali linee guida internazionali raccomandano di testare e trattare l'infezione da Helicobacter pylori nei pazienti che assumono ASA (Malfertheiner P. et al, Gut 2012; Lanza FL et al, Am J Gastroenterology 2009...). Tuttavia questa strategia non si è mostrata particolarmente efficace nel ridurre gli episodi di emorragia da ulcera peptica anche nei pazienti eradicati dall'infezione da Helicobacter pylori che assumono ASA a basse dosi. Inoltre il risanguinamento dopo eradicazione dall'infezione da Helicobacter pylori (e non in terapia profilattica con PPI) in qualche studio era sovrapponibile a quello dei pazienti che assumevano i PPI in profilassi (Chan FK, New England Journal of Medicine 2001) ovvero l'eradicazione di per sé non riduceva il risanguinamento.

Tuttavia uno studio recente (Chan FK et al, Gastroenterology 2012) coinvolgente circa 1000 pazienti dimostrava che nei pazienti che assumono ASA a basse dosi, testare l'infezione da Helicobacter pylori può risultare utile a stratificare questi pazienti in sottogruppi con diverse



necessità di gastroprotezione ovvero: 1) pazienti HP positivi che hanno avuto un episodio di sanguinamento, beneficiano dell'eradicazione e il rischio di risanguinamento successivo è basso; 2) pazienti HP negativi che hanno avuto un episodio di sanguinamento necessitano di gastroprotezione; 3) pazienti che richiedono la concomitante assunzione di FANS, anticoagulanti, corticosteroidi o antiaggreganti piastrinici in cui l'infezione da *Helicobacter pylori* rappresenta un fattore di rischio aggiuntivo per sanguinamento da ulcera.

Per quanto concerne il concetto di età avanzata, la Nota 1 non fornisce ulteriori informazioni su come definire "età avanzata" e sul peso da dare a questo fattore di rischio. Qualche ulteriore elemento di chiarimento in merito ci è fornita dalle linee guida USA che riguardano l'uso di ASA a basse dosi (in assenza di concomitante uso di altri antiaggreganti, corticosteroidi o di storia di ulcera duodenale) per la prevenzione cardiovascolare primaria: l'incidenza attesa di eventi gravi gastroenterici aumenta con l'età; nel range 60-69 anni 0,24 e 0,12% rispettivamente per uomini e donne, salendo a 0,32 e 0,18% nel range 70-79 anni (Filippi - Giustini, Rivista della Società Italiana di Medicina Generale 2009).

Appare, allora, piuttosto orientativa l'indicazione 65-75 anni presente nel rationale della Nota 1. Il rischio correlabile all'età sembra aumentare in maniera lineare, senza un'età soglia definibile in maniera inequivocabile. Sembra quindi raccomandabile valutare il rischio di complicanze G.I. correlabile all'uso cronico di FANS compreso ASA a basso dosaggio, in una visione globale del paziente e delle sue condizioni cliniche, già a partire dalla fascia compresa tra i 60 e i 65 anni



Tutt'altro che facile la stima individuale del livello di rischio di emorragia digestiva in pazienti con doppia terapia antiaggregante (per es. ASA + Clopidogrel ove si può stimare che il rischio annuale di emorragia digestiva sia intorno all'1,5%) in pazienti di età inferiore ai 60-65 anni, in cui la valutazione deve essere fatta su base individuale.

Il rischio di emorragia con un solo antiaggregante diverso da ASA è basso e non giustifica l'uso di terapia profilattica come nel caso di ASA.

A proposito di clopidogrel, inoltre, occorre ricordare come l'uso cronico di alcuni PPI sembra ridurre l'attività antiaggregante del farmaco, e che, attualmente, omeprazolo ed esomeprazolo sono formalmente sconsigliati in corso di terapia con clopidogrel.

**Coxib (inibitori selettivi delle Cox2):** l'uso di questi anti-infiammatori è correlato ad un rischio minore di complicanze gravi del tratto G.I. rispetto ai FANS non selettivi. Benché il mandato della Nota 1 faccia riferimento ai FANS in genere, senza distinzione tra selettivi e non, la letteratura disponibile raccomanda l'impiego di coxib senza necessità di uso concomitante di PPI. Una



decisione terapeutica in senso opposto potrebbe essere valutata, eventualmente, in caso di una particolare storia clinica che individui un rischio altissimo (ad es. precedente emorragia G.I. correlata a FANS) ed una contestuale necessità di terapia con Coxib. Appare però raccomandabile, comunque in questo tipo di paziente, valutare prima qualsiasi altra opzione terapeutica che non preveda l'impiego di FANS, tanto non selettivi che selettivi.

Un ultimo aspetto da considerare sull'uso cronico dei PPI è rappresentato dalla "safety" di questi farmaci quando assunti per lungo periodo. Molti studi osservazionali hanno evidenziato potenziali associazioni con diverse condizioni cliniche patologiche, tra cui l'aumentato rischio di fratture (ridotto assorbimento di calcio e stimolo degli osteoclasti), ipomagnesiemia talora anche severa (sebbene condizione rara), deficit di vitamina B12 (per malassorbimento in acloridria indotta) specie nei pazienti anziani, deficit di ferro e conseguente anemia sideropenica, infezioni enteriche (in particolare da *Clostridium difficile*, ma anche da *Salmonella* e *Campylobacter jejuni*), infezioni polmonari, maggior incidenza di neoplasie quali polipi gastrici, carcinoma gastrico, cancro gastrico e cancro del colon (Reimer C. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2013).



*[Handwritten signature]*

RIMBORSABILITA' PPI SECONDO NOTA AIFA 1			
	TERAPIA CRONICA CON FANS	TERAPIA ANTIAGGREGANTI CON ASA A BASSO DOSAGGIO	ANNOTAZIONI
PREGRESSE EMORRAGIE DIGESTIVE	<i>Rimborsabile secondo nota 1</i>	<i>Rimborsabile secondo nota 1</i>	
ULCERA PEPTICA NON GUARITA CON TERAPIA ERADICANTE HP	<i>Rimborsabile secondo nota 1</i>	<i>Rimborsabile secondo nota 1</i>	
TERAPIA CONCOMITANTE CON ANTICOAGULANTI O CORTISONICI	<i>Rimborsabile secondo nota 1</i>	<i>Rimborsabile secondo nota 1</i>	La condizione di doppia antiaggregazione con ASA e clopidogrel o prasugrel o ticagrelor, in presenza degli altri fattori di rischio esplicitati in Nota 1, o l'assunzione di questi antiaggreganti in corso di terapia cronica con FANS, raccomanda l'uso di PPI che <u>possono essere erogati in regime di rimborsabilità</u> . L'uso di solo clopidogrel, prasugrel o ticagrelor è correlato ad un rischio basso di emorragia digestiva e, abitualmente, non richiede l'uso di PPI. Omeprazolo ed esomeprazolo non devono essere impiegati in corso di terapia con clopidogrel.
ETA AVANZATA	<i>Rimborsabile secondo nota 1</i>	<i>Rimborsabile secondo nota 1</i>	In assenza di indicazioni esplicite nella Nota 1, può essere considerata un'età $\geq 65$ anni. In presenza di storia clinica suggestiva di rischio elevato o, in funzione dello stato generale di salute del paziente, può essere considerata in soggetti di età $\geq 60$ anni.



## CONSIDERAZIONI ECONOMICHE

I farmaci PPI possono considerarsi sovrapponibili nelle indicazioni e di conseguenza nell'uso. Hanno tutti la stessa efficacia, ma presentano diversi profili rispetto all'interazione con altri medicinali. Pantoprazolo e Rabeprazolo (*N.B:rabeprazolo è l'unico PPI ad avere esclusivo uso nell'ambito della sola nota 48*) sono, infatti, gli unici due PPI per i quali l'interazione con altri farmaci può essere considerata trascurabile. Gli inibitori di pompa protonica vengono metabolizzati dal sistema del citocromo P450, dunque possono dare interazione con quei farmaci metabolizzati dallo stesso sistema quali anticoncezionali orali, alcuni FANS, fenitoina, diazepam, warfarin. In particolare, a seguito della pubblicazione di studi osservazionali è stato evidenziato che i PPI possono ridurre l'efficacia di clopidogrel, riducendo la sua conversione nella forma attiva; al momento è formalmente sconsigliato l'uso di omeprazolo ed esomeprazolo nei pazienti che assumono clopidogrel.

In assenza di consolidata letteratura che mostri netti vantaggi clinici correlabili all'uso dei diversi IPP, appare opportuno rilevare che, al momento, esistono differenze di costo per le diverse molecole.

Principio attivo	Confezione di riferimento	Prezzo riferimento
Rabeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	€3,21
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	€3,22
Lansoprazolo	14 UNITA' 15 MG - USO ORALE	€4,09
Pantoprazolo	14 UNITA' 20 MG - USO ORALE	€4,31
Rabeprazolo	14 UNITA' 20 MG - USO ORALE	€5,89
Omeprazolo	14 UNITA' 20 MG - USO ORALE	€6,07
Esomeprazolo	14 UNITA' 20 MG - USO ORALE	€6,08
Lansoprazolo	14 UNITA' 30 MG - USO ORALE	€6,65
Pantoprazolo	14 UNITA' 40 MG - USO ORALE	€7,79
Esomeprazolo	14 UNITA' 40 MG - USO ORALE	€7,89

Fonte AIFA ( al 06/07/2014 )

Costo SSN ( al netto da eventuale quota di partecipazione alla spesa ) per confezione .



# Nota AIFA 1

## Farmaci in Nota

- PPI: **Esomeprazolo, Lansoprazolo, Omeprazolo, Pantoprazolo.**
- Misoprostolo\***



La prescrizione a carico del SSN è limitata:

- **alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore**
  - in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)
  - in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi
- **purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio**
  - storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante
  - concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici
  - età avanzata.

\* La prescrizione dell'associazione misoprostolo + diclofenac è rimborsata alle condizioni previste dalla Nota 66.

## Background

È noto come il trattamento cronico con i FANS possa determinare un aumentato rischio di ulcera peptica e delle sue complicanze gravi (emorragia, perforazione, ostruzione). Il rischio di ospedalizzazione per una complicanza grave è stimato fra l'1 e il 2% per anno, ed aumenta fino a 4-5 volte nelle categorie a rischio specificate nella nota limitativa.

Sulla base di studi clinici randomizzati e osservazionali anche l'uso di anticoagulanti e l'età avanzata (65-75 anni) sono risultate essere condizioni predisponenti al rischio di complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore. Pertanto tali condizioni devono essere considerate fattori suggestivi di popolazioni a maggior rischio ma non raccomandazioni tassative per trattare, ad esempio, tutti gli anziani o tutti coloro che assumono anticoagulanti.

Data la rilevanza clinica della tossicità gastroduodenale indotta dai FANS, numerosi sono stati gli studi che hanno valutato l'efficacia di una "gastroprotezione" utilizzando accanto agli inibitori di pompa anche gli analoghi delle prostaglandine (misoprostolo) e gli anti secretivi (H2 antagonisti).

I pazienti in trattamento combinato, ASA e clopidogrel, per i quali è sconsigliata la somministrazione di un inibitore della pompa protonica, possono effettuare la prevenzione delle complicanze gravi del tratto intestinale superiore con l'assunzione di misoprostolo. In ogni caso debbono essere rispettate le condizioni di rischio nel box sopra riportato.

## Evidenze disponibili

### Misoprostolo

Risulta ancor oggi l'unico farmaco per il quale esistono dati convincenti che ne dimostrano l'efficacia nel ridurre l'incidenza delle complicanze gravi (emorragie, perforazioni e ostruzione pilorica) della gastropatia da FANS. Lo studio (MUCOSA) di grandi dimensioni (8853 pazienti) ha infatti documentato una riduzione del 40% di dette complicanze rispetto al placebo. Una metanalisi di 24 studi che ha valutato l'efficacia del misoprostolo, non in base alla riduzione delle complicanze ma solo in base alla riduzione dell'incidenza di ulcere gastriche o duodenali diagnosticate endoscopicamente, ha confermato detta efficacia: (NNT = 8) per prevenire un'ulcera gastrica e (NNT = 30) per prevenire un'ulcera duodenale.

Il misoprostolo somministrato alla dose di 800 mg ha però una tollerabilità scarsa (dispepsia, dolore addominale, diarrea) e nello studio mucosa i pazienti che sospendevano il trattamento per disturbi gastrointestinali erano più numerosi fra quelli trattati con misoprostolo più FANS (27,4%) che fra quelli trattati con FANS più **placebo** (20,1% p<0,001).

### Inibitori della pompa protonica

Numerosi studi hanno dimostrato che, nei soggetti trattati con FANS, dosi standard di inibitori della pompa protonica riducono significativamente l'incidenza di ulcere gastriche e duodenali diagnosticate all'endoscopia rispetto al placebo. Due di essi meritano particolare attenzione. Nel primo, l'omeprazolo è stato confrontato con ranitidina e, nel secondo, con misoprostolo in due trial con uguale disegno sperimentale. In tutti e due gli studi (ASTRONAUT e OMNIUM) venivano valutati soggetti che, a seguito della terapia con FANS, presentavano un'ulcera peptica o almeno 10 erosioni gastriche o duodenali. Ciascuno dei due trial esaminava due fasi: a) la guarigione delle lesioni da FANS già presenti; e b) la prevenzione della ricomparsa delle lesioni durante ritrattamento con i FANS. In entrambe le fasi la terapia con omeprazolo si è dimostrata più efficace del farmaco di confronto (rispettivamente, ranitidina e misoprostolo) sia nel guarire le ulcere sia nel prevenire le recidive.



Detti risultati vanno però valutati con prudenza in quanto entrambi gli studi presentano limiti metodologici rilevanti quali: 1) la dimostrazione di maggiore efficacia è basata su parametri surrogati, infatti gli studi hanno utilizzato come "end-point" terapeutico la riduzione del numero di ulcere endoscopiche e dei sintomi dispeptici e non delle complicanze gravi che sono il parametro clinico più rilevante cui mira la profilassi farmacologica; non è cioè la stessa cosa prevenire un'ulcera visibile all'endoscopia routinaria in uno studio clinico e prevenire una complicanza grave (emorragia, perforazione, ostruzione); 2) le dosi utilizzate con i farmaci di riferimento (400 mg/d per il misoprostolo e 300 mg/d per la ranitidina) sono probabilmente inadeguate; infine, 3) è mancata soprattutto un'attenta considerazione alla presenza o meno nei pazienti trattati di un'infezione da *Helicobacter pylori* (*H.pylori*). Lo stato di portatore o meno di una tale infezione può, infatti, avere grande rilevanza. Una recente metanalisi condotta su 16 studi dimostra, infatti, in modo convincente come sia l'infezione da *H.pylori* sia l'impiego di FANS tradizionali possano aumentare il rischio di causare un'ulcera peptica o un sanguinamento gastrico in modo indipendente, avendo un effetto sinergico nell'aggravare il rischio di ulcera peptica e sanguinamento quando entrambi i fattori di rischio sono presenti nello stesso paziente. La superiore efficacia dell'inibitore di pompa rispetto a misoprostolo e a dosi usuali di H2 bloccanti nel prevenire le ulcere da FANS potrebbe cioè essere in parte solo apparente e dovuta a una diversa distribuzione dei pazienti con infezione nella popolazione studiata.

#### Particolari avvertenze

L'importanza dell'infezione da *H.pylori* nella strategia di prevenzione del sanguinamento gastrico causato dai FANS tradizionali e dall'ASA a basso dosaggio è dimostrato da uno studio recente che ha rilevato come nei pazienti con infezione da *H.pylori* e una storia di sanguinamento gastrico, l'eradicazione dell'infezione da *H.pylori* risulti equivalente all'omeprazolo nel prevenire una recidiva del sanguinamento gastrico nei pazienti che assumono ASA a basse dosi (probabilità di recidiva del sanguinamento a sei mesi 1,9% con eradicazione e 0,9% con omeprazolo). Mentre nei pazienti che assumono naprossene al posto dell'ASA a basse dosi l'inibitore di pompa risulta più efficace della semplice eradicazione (probabilità di recidiva del sanguinamento a 6 mesi 18,8% con l'eradicazione e 4,4% con omeprazolo).

Nei pazienti con storia di sanguinamento gastrico, e che devono continuare una profilassi secondaria con ASA a basse dosi, l'eradicazione dell'infezione probabilmente si pone perciò come strategia profilattica più conveniente della somministrazione di un inibitore di pompa. Non è chiaro se l'eradicazione vada comunque eseguita in tutti i pazienti infetti che fanno uso cronico di FANS tradizionali.

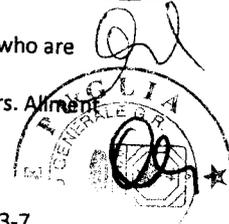
Una metanalisi recente ha dimostrato che il rischio emorragico da ASA impiegato come antiaggregante è assai basso (una emorragia ogni 117 pazienti trattati con 50-162 mg/die di ASA per una durata media di 28 mesi). Pertanto, una gastroprotezione farmacologica generalizzata non è giustificata. I trial considerati nella metanalisi escludevano però i pazienti ad alto rischio emorragico. In mancanza di dati relativi a questi pazienti, se si estrapola ad essi l'aumento di emorragie o ulcere da FANS nei soggetti a rischio (4-5 volte quello di base), la gastroprotezione nei soggetti a rischio emorragico trattati "long-term" con ASA potrebbe essere giustificata specie in presenza dei fattori di rischio più rilevanti (emorragia pregressa e pazienti in trattamento con anticoagulanti e cortisonici). Nei pazienti con infezione da *H.pylori* risulta indicata l'eradicazione. Non è invece appropriato l'uso di preparazioni "gastroprotette" o tamponate di ASA, che hanno un rischio emorragico non differente da quello dell'ASA standard. Gli H2-inibitori non sono stati inclusi tra i farmaci indicati per la prevenzione e il trattamento del danno gastrointestinale da FANS perché in dosi standard non riducono significativamente l'incidenza delle ulcere gastriche, che sono le più frequenti fra quelle da FANS anche se hanno efficacia pressoché uguale a quella del misoprostolo sulle ulcere duodenali. Una revisione non sistematica del danno gastrointestinale da FANS non raccomanda gli H2 - inibitori per la prevenzione dei danni gastrointestinali da FANS; li ammette per la terapia delle ulcere previa sospensione dei FANS, ma non se si seguitano i FANS. I dati clinici citati non possono essere applicati ai COXIB.

Va segnalato come in uno studio in pazienti con storia di sanguinamento gastrico recente, il trattamento per sei mesi con omeprazolo più diclofenac si sia dimostrato egualmente efficace rispetto al celecoxib nel prevenire la ricorrenza del sanguinamento gastrico.

Al momento vi sono dati preliminari derivati da un solo RCT di modeste dimensioni che documenta l'efficacia di un inibitore di pompa nel ridurre il danno gastrico da COXIB.

#### Bibliografia

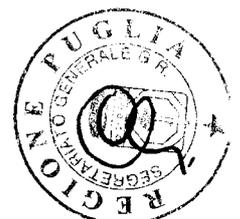
1. Chan FKL, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2104-10.
2. Chan FKL, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344: 967-73.
3. Cullen D, et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug users. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 135-40.
4. Daneshmend TK, et al. Abolition by omeprazole of aspirin-induced gastric mucosal injury in man. *Gut* 1990; 31: 514-7.
5. Derry S, et al. Risk of gastrointestinal hemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 1183-7.



6. Ekstrom P, et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug continuous therapy. A nordic multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 753-8.
7. Feldman M. Peptic ulcer disease.  
In: Dale DC, Federman DD, eds. *Scientific American Medicine, Section 4, Gastroenterology II*, 2000: 2-3.
8. Graham DY, et al. Ulcer prevention in long-term users of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Arch Intern Med* 2002; 162: 169-75.
9. Graham DY. Critical effect of *Helicobacter pylori* infection on the *effectiveness* of omeprazole for prevention of gastric or duodenal ulcers among chronic NSAID users. *Helicobacter* 2002; 7: 1-8.
10. Graham DY. NSAIDS, *Helicobacter pylori* and Pandora Box. *N Engl J Med* 2002; 347: 2162-4.
11. Hawkey CJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 727-34.
12. Jia-Qing, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359: 14-22.
13. Kelly YP, et al. *Risk* of aspirin-associated major upper gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered products. *Lancet* 1996; 348: 1413-6.
14. Koch M, et al. Prevention of Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomised controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2321-32.
15. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2037-46.
16. Silverstein, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241-9.
17. Wolfe MM, et al. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99.
18. Yeomans ND, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 719-26.
19. Chan FKL, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very **high risk**: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007; 369: 1621-6.
20. Heidelbaugh JJ, et al. Overutilization of proton pump inhibitors: a review of *cost-effectiveness* and *risk* [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 27-32.
21. Lanza FL, et al. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 728-38.
22. Schlansky B, et al. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy. *J Gastroenterol* 2009; 19: 44-52.
23. Gilard M, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin. The randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256-60.



*Handwritten signature*



*Handwritten mark*



**REGIONE  
PUGLIA**

**ALLEGATO "B"**

**AREA POLITICHE PER LA PROMOZIONE  
DELLA SALUTE DELLE PERSONE  
E DELLE PARI OPPORTUNITÀ**

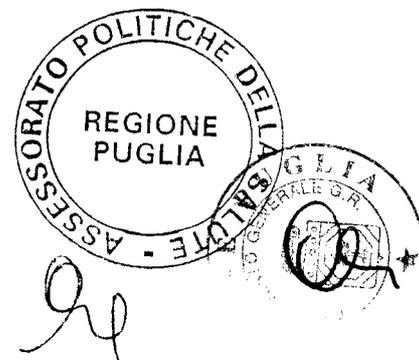
**COMMISSIONE APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA**

***Uso appropriato dei PPI (Inibitori di Pompa Protonica) nella prevenzione del rischio di eventi maggiori gastrointestinali correlati all'uso cronico di FANS (Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei) incluso ASA a basso dosaggio in terapia antiaggregante.***

I PPI rappresentano una classe di farmaci molto prescritti e utilizzati in quanto molto efficaci e ben tollerati, ma per tale motivo spesso vi è (o vi è stato) un abuso di prescrizione (Pham CQ et al. Ann Pharmacotherapy 2006, Grant K et al. Pharm World Science 2006), in particolare nell'ambito della malattia da reflusso gastro-esofageo, e talora per indicazioni inappropriate (Batuwitage BT et al. Postgrad Med Journal 2007, Ramirez E et al. Curr Clin Pharmacology 2010).

Gli inibitori della pompa protonica (PPI), omeprazolo, esomeprazolo lansoprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo, rappresentano per la nostra Regione un capitolo di spesa che si mantiene costantemente elevato, rispetto al resto d'Italia, sia pure nel trend di una riduzione globale di spesa per effetto della genericazione dei farmaci. Nel 2013 la spesa media netta a carico del SSN per 1000 abitanti è stata in Puglia di circa 14.000 euro contro i circa 11.000 euro della spesa media in Italia.

	DDD per 1000 ab.2013 ITALIA	DDD per 1000 ab.2013 Puglia	Spesa netta per 1000 ab.2013 ITALIA	Spesa netta per 1000 ab.2013 Puglia
<b>INIBITORI DELLA POMPA ACIDA</b>	<b>888,31</b>	<b>1.062,31</b>	<b>11.515,01</b>	<b>14.391,19</b>
A02BC03 LANSOPRAZOLO	256,46	353,91	3.427,12	4.814,79
A02BC02 PANTOPRAZOLO	220,58	293,76	3.229,01	4.503,80
A02BC01 OMEPRAZOLO	234,51	245,72	2.716,07	2.865,94
A02BC05 ESOMEPRAZOLO	148,95	146,72	1.847,58	1.966,36
A02BC04 RABEPRAZOLO	27,81	22,21	295,23	240,30





**CONSIDERAZIONI ECONOMICHE**

I farmaci PPI possono considerarsi sovrapponibili nelle indicazioni e di conseguenza nell'uso. Hanno tutti la stessa efficacia, ma presentano diversi profili rispetto all'interazione con altri medicinali. Pantoprazolo e Rabeprazolo (*N.B:rabeprazolo è l'unico PPI ad avere esclusivo uso nell'ambito della sola nota 48*) sono, infatti, gli unici due PPI per i quali l'interazione con altri farmaci può essere considerata trascurabile. Gli inibitori di pompa protonica vengono metabolizzati dal sistema del citocromo P450, dunque possono dare interazione con quei farmaci metabolizzati dallo stesso sistema quali anticoncezionali orali, alcuni FANS, fenitoina, diazepam, warfarin. In particolare, a seguito della pubblicazione di studi osservazionali è stato evidenziato che i PPI possono ridurre l'efficacia di clopidogrel, riducendo la sua conversione nella forma attiva; al momento è formalmente sconsigliato l'uso di omeprazolo ed esomeprazolo nei pazienti che assumono clopidogrel.

In assenza di consolidata letteratura che mostri netti vantaggi clinici correlabili all'uso dei diversi IPP, appare opportuno rilevare che, al momento, esistono differenze di costo per le diverse molecole.

Principio attivo	Confezione di riferimento	Prezzo riferimento
Rabeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	€ 3,21
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	€ 3,22
Lansoprazolo	14 UNITA' 15 MG - USO ORALE	€ 4,09
Pantoprazolo	14 UNITA' 20 MG - USO ORALE	€ 4,31
Rabeprazolo	14 UNITA' 20 MG - USO ORALE	€ 5,89
Omeprazolo	14 UNITA' 20 MG - USO ORALE	€ 6,07
Esomeprazolo	14 UNITA' 20 MG - USO ORALE	€ 6,08
Lansoprazolo	14 UNITA' 30 MG - USO ORALE	€ 6,65
Pantoprazolo	14 UNITA' 40 MG - USO ORALE	€ 7,79
Esomeprazolo	14 UNITA' 40 MG - USO ORALE	€ 7,89



Fonte AIFA ( al 06/07/2014 )

Costo SSN ( al netto da eventuale quota di partecipazione alla spesa ) per confezione .

**La Commissione Appropriata Prescrittiva Regione Puglia**

