

Quanto costa una terapia con antinfiammatori?

How much does an antiinflammatory treatment cost?

D. Gatti¹, O. Viapiana¹, G. Colombo², S. Adami¹

¹Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona;

²Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Pavia

SUMMARY

NSAIDs are among the most popular drugs in the world for their efficacy in controlling pain and acute and chronic inflammation. The efficacy of these therapies is hampered by their safety profile, in particular regarding the gastroenteric tract. The NSAIDs' side effects may heavily influence the health of the single patient and the economy of the health systems. The pharmacoeconomic evaluation of antiinflammatory treatment usually considers, in addition to the drug purchase price, also the shadow costs. This cost is mainly due to the management and prevention of gastropathy. Coxibs, even if more expensive, may become cost-effective for their better gastroenteric safety. As a matter of fact, coxib treatment can be considered equivalent to a treatment with NSAID plus PPI. However, the first requirement of these drugs, that should control pain, must be the efficacy and not only safety. In this case the NNT (Number Needed to Treat) is a good marker of efficacy. To calculate the real cost we must pay to reach the target (pain resolution in one patient), we can multiply NNT for the price of a specific drug.

The total cost will depend on drug price (the cheaper, the better) and on the efficacy expressed by NNT (the lower, the better). In a recent meta-analysis, the NNT of several antiinflammatory drugs has been calculated. When the treatment cost was adjusted for its efficacy (NNT), the difference in favour of NSAIDs became so little to disappear because of the higher safety of coxibs (especially of etoricoxib) and the possibility to reach antiinflammatory and analgesic doses that are difficult to obtain with NSAIDs.

Moreover, if also the cost of gastroprotection is considered, the economic impact of NSAIDs can be much higher. In conclusion the pharmacoeconomic analysis of an antiinflammatory therapy cannot be based only on safety issues but also on efficacy evaluation that is the main effect we ask to these drugs.

Reumatismo, 2010; 62(4):248-252

INTRODUZIONE

Gli antinfiammatori non steroidei, anche se scoperti da circa 40 anni, restano una delle classi di farmaci più utilizzate nel mondo grazie alla loro capacità di soddisfare la principale esigenza dei pazienti: il controllo del dolore e della flogosi sia acuti che cronici.

L'artrosi rappresenta senza dubbio la patologia osteoarticolare più diffusa (in Italia si stima che oltre 4.000.000 di pazienti ne siano sofferenti). Gli antinfiammatori agiscono controllando il dolore e la flogosi legati alla malattia.

Il paracetamolo, molecola indicata come prima scelta dalle linee guida per il trattamento dell'artrosi sviluppate dalle principali società scientifiche internazionali (1-4) presenta invece solo un'azione antidolorifica che nel lungo termine risulta essere però significativamente inferiore rispetto a quella ottenibile con gli antinfiammatori (5). L'efficacia degli antinfiammatori si è però sempre scontrata con un basso profilo di sicurezza, specie a carico dell'apparato gastrointestinale superiore (6, 7), profilo che appare sensibilmente migliore nel caso degli antinfiammatori cox 2 selettivi (8). L'Agenzia Italiana per il Farmaco, con la nota AIFA 66, ha sottolineato infatti che i coxib, antinfiammatori selettivi con un costo superiore, dovrebbero essere preferiti ai FANS non selettivi, solo se vi è un'indicazione specifica di rischio gastrointestinale (rischio molto elevato di ulcera, perforazione o sanguinamento gastrointestinale).

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Davide Gatti
Unità di Reumatologia
Dipartimento di Medicina
Università di Verona
E-mail: davide.gatti@univr.it

Valutazione economica: il peso degli effetti collaterali

Le conseguenze degli effetti collaterali degli antinfiammatori, sono di fondamentale importanza per il loro forte impatto sia dal punto di vista clinico sul singolo paziente, che dal punto di vista economico sui sistemi sanitari. Il ricorso a questi farmaci è molto diffuso e quindi la gestione delle complicanze associate al loro utilizzo, presuppone un considerevole consumo di risorse sanitarie valutabili in termini di interventi medici/diagnostici (SPA), farmacologici (FT/FO) e di ospedalizzazioni (SDO, DRG). Per questo motivo, la scelta di un farmaco antinfiammatorio è una scelta cruciale e deve basarsi su una attenta considerazione del rapporto rischio beneficio in relazione alle caratteristiche del singolo paziente (6), come indicano anche le linee guida del NICE (National Institute for Clinical Excellence) (Fig. 1).

Appare quindi chiaro, che nella valutazione del costo di una terapia antinfiammatoria, oltre alla spesa di acquisto del farmaco (FT/FO) vanno aggiunti i costi di gestione causati dall'eventuale gastropatia (SDO, DRG, SPA) o dalle terapie concomitanti necessarie per trattarla o prevenirla (FT/FO).

Si parla in questo caso, di costo ombra, per il quale il prezzo di ogni singola prescrizione di FANS deve essere moltiplicato per un fattore compreso tra 1,6 e 3, a seconda del tipo di popolazione studiata e della natura del danno gastrointestinale provocato (9, 10). Questa valutazione prende in considerazione solo i costi diretti (Fig. 2), senza considerare quelli indiretti derivanti dalla mancata produttività (o comunque disabilità alle normali attività quotidiane, impegno di risorse per assistenza, giornate di lavoro perse ecc.) che amplificerebbero ulteriormente l'impatto economico di questo tipo di terapie. I coxib, pur avendo un costo medio maggiore rispetto ai FANS tradizionali, potrebbero potenzialmente consentire risparmi significativi visto che, per quanto riguarda la tollerabilità dell'apparato gastrointestinale superiore, il loro uso è equivalente a quello di un FANS tradizionale associato ad un gastroprotettore (inibitore di pompa protonica) (11).

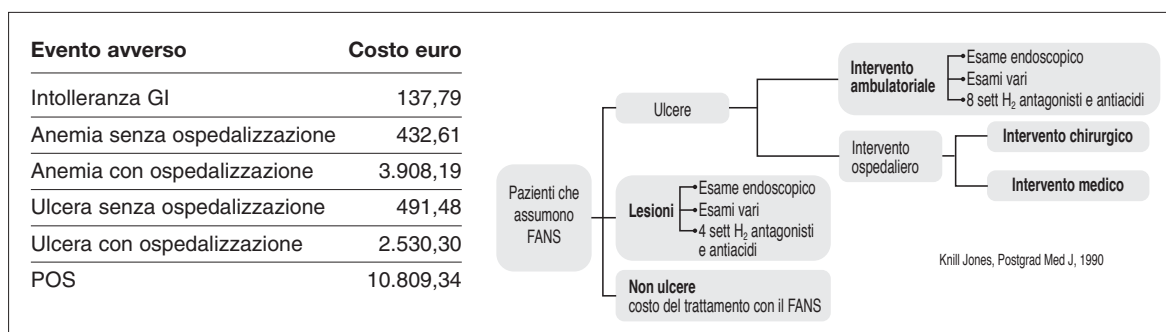
Va infatti ricordato, che i FANS tradizionali sono frequentemente somministrati in concomitanza con un farmaco gastroprotettore, che contribuisce in maniera rilevante ad un costo incrementale della spesa totale della terapia, dal momento che le percentuali di co-prescrizione in questa area patologica, si attestano intorno al 25% nei paesi anglosassoni e variano dal 40% al 50% in Italia, Spagna e Francia (12). La prescrizione concomitante dell'inibitore di pompa protonica, oltre ad aumentare fino a 5 volte il costo medio giornaliero di un FANS tradizionale, riduce o può arrivare addirittura ad annullare la differenza rispetto al coxib (13). Studi epidemiologici, hanno evidenziato come l'aderenza al trattamento con inibitori di pompa protonica associati ai FANS, non sia sempre ottimale, specie nei pazienti che devono assumere più volte nella giornata il FANS stesso (14) e come la ridotta aderenza alla gastroprotezione, produca un aumento proporzionale degli eventi gastro-intesti-

Linee guida NICE

Gli inibitori COX 2 dovrebbero essere preferiti ai FANS tradizionali in pazienti ad alto rischio quali:

- a) pazienti di età ≥65 anni,
- b) pazienti con gravi comorbidità,
- c) pazienti in terapia con altri farmaci noti per aumentare le probabilità di eventi avversi del tratto gastrointestinale superiore,
- d) pazienti che necessitano terapie prolungate con FANS ad alte dosi,
- e) pazienti con storia precedente di ulcera gastrica o duodenale, sanguinamenti o perforazioni del tratto gastrointestinale superiore.

Figura 1 - Linee guida del National Institute for Clinical Excellence.



nali (15). Per questo motivo la terapia con coxib appare ancor più interessante, assicurando, specie nel caso dell'etoricoxib, massimo effetto antinfiammatorio e concomitante gastroprotezione in monosomministrazione.

Valutazione economica: quanto costa essere "efficaci"

Le valutazioni farmaco economiche finora considerate sono senza dubbio interessanti ma partono dal presupposto di valutare i farmaci, solo come produttori di spesa diretta e indiretta, in relazione agli effetti collaterali. Visto che stiamo parlando di trattamenti utilizzati per il controllo del dolore, è paradossale che non ci si preoccupi anche di vedere se il farmaco, oltre ad essere ben tollerato sia in realtà davvero efficace. Appare a tutti evidente, che chiunque assume un antinfiammatorio, lo fa per risolvere in primis, una problematica algica ed il suo giudizio sulla bontà del trattamento, dipenderà principalmente dalla successiva risoluzione o meno del quadro clinico.

Solo a parità di efficacia clinica avrà poi senso speculare sulla tollerabilità.

Ma a questo punto bisogna chiedersi: può essere valutata l'efficacia di un trattamento antinfiammatorio e può esistere un parametro che possa in qualche maniera esprimere oltre alla efficacia, dati di tipo farmaco-economico? L'indicatore più interessante non può che essere il NNT (number needed to treat), cioè il numero di pazienti che devo trattare per ottenere un determinato risultato (risoluzione del dolore). In quest'ottica diventa pertanto possibile vedere "quanto costa" ottenere quel determinato risultato in un paziente semplicemente moltiplicando il costo della terapia per il NNT.

La spesa totale ricavata dipenderà così sia dal costo del farmaco (più basso è, meglio è) che dall'efficacia in base al NNT (più basso è, meglio è).

Una recente metanalisi ha determinato il NNT di diversi antinfiammatori per trattamenti di diversa durata nell'artrosi (16). Se vediamo il NNT per ottenere una riduzione della sintomatologia dolorosa superiore al 70% (in pratica la risoluzione clinica del problema) per trattamenti di 2 settimane (quelli che mediamente vengono prescritti nella pratica clinica, secondo quanto consigliato dall'AIFA/EMEA/FDA in questi pazienti) risulta quanto segue:

- etoricoxib 60 NNT = 4,7 (cioè devo trattare 4,7 pazienti perché 1 abbia una risoluzione clinica)
- celecoxib 200 NNT = 10
- naprossene 1000 NNT = 5,6
- ibuprofene 2400 NNT = 10

Tabella 1 - Number needed to treat per ottenere una riduzione della sintomatologia dolorosa superiore al 70% per trattamenti di 2 settimane.

	Spesa x 14 gg terapia	NNT	Spesa totale €
Etoricoxib 60 mg/die	= 15,01*	x 4,7	= 70,55
Celecoxib 200 mg/die	= 12,01*	x 10	= 120,12
Naprossene 1000 mg/die	= 7,17**	x 5,9	= 42,30
Ibuprofene 2400 mg/die	= 12,63**	x 10	= 126,30

*costo calcolato da Prontuario Farmaci SSN Aprile 2010
**costo calcolato da Prontuario Farmaci SSN Aprile 2010 (prezzo medio generico/genericato).

Partendo da questi dati e calcolando la spesa necessaria per 2 settimane di terapia, è possibile vedere "quanto costa" risolvere una riacutizzazione artrosica in 1 paziente (in questo caso il costo terrà conto anche dei pazienti che saranno trattati senza ottenere il beneficio previsto) (Tab. 1).

Sono a questo punto necessarie alcune considerazioni:

- i FANS tradizionali appaiono decisamente meno costosi; quando però "correggiamo" il dato per l'efficacia (NNT) questa differenza viene decisamente ridotta verosimilmente fino a scomparire, perché la maggior tollerabilità dei coxib permette di raggiungere dosaggi antinfiammatori (in particolare con l'etoricoxib), non facilmente ottenibili con i FANS tradizionali;
- l'efficacia in particolare dell'etoricoxib è massimale già in monosomministrazione, mentre con i FANS tradizionali sono necessarie più assunzioni con conseguente riduzione della compliance. Se consideriamo l'ibuprofene in Italia (dove il dosaggio massimo è di 600 mg per compressa), per poter arrivare a 2400 mg/die sono necessarie 4 somministrazioni e questo ovviamente rende spesso utilizzate dosi inferiori, che avranno quindi una efficacia ulteriormente ridotta e conseguente NNT ulteriormente più alto. Questo deve essere considerato, per evitare che il confronto economico venga fatto per effetti antinfiammatori esageratamente differenti. È evidente, ad esempio, che utilizzando 1.200 mg/die di ibuprofene il costo apparentemente si riduce, ma così anche l'effetto antinfiammatorio sarà dimezzato e questo comporterà un conseguente riduzione dell'efficacia e aumento del NNT;
- il confronto sulla tabella non prevede il costo eventuale della gastroprotezione che nel caso del ricorso al lansoprazolo generico e considerato il valore NNT dei pazienti da trattare per avere l'efficacia clinica richiesta, produce un aggravio di

Tabella II - Aggravio della gastroprotezione sul costo totale della terapia antiinfiammatoria.

	Spesa x 14 gg terapia	NNT	Spesa totale + Gastroprotezione €
Etoricoxib 60 mg/die =	15,01*	x 4,7	= 70,55
Celecoxib 200 mg/die =	12,01*	x 10	= 120,12
Naprossene 1000 mg/die =	7,17** + 4,48(7,28)^	x 5,9	= 68,72 (85,24)
Ibuprofene 2400 mg/die =	12,63** + 4,48(7,28)^	x 10	= 171,08 (199,08)

*costo calcolato da Prontuario Farmaci SSN Aprile 2010
 **costo calcolato da Prontuario Farmaci SSN Aprile 2010 (prezzo medio generico/genericato)
 ^costo calcolato da Prontuario Farmaci SSN Aprile 2010 x lansoprazolo generico

spesa ulteriore tra i 28,32/46,02 (del naprossene) e i 48,00/78,00 (dell'ibuprofene) a seconda che se si utilizzano i 15 mg/die o i 30 mg/die, che andrebbero a carico dei FANS tradizionali con tutte le problematiche della compliance già affrontate in precedenza (Tab. II).

In conclusione nella valutazione del costo di una terapia antiinfiammatoria vanno tenuti in conto aspetti diversi.

Certamente il costo ombra dei FANS è elevato e rappresenta un grave peso sociale, ma rimane comunque di difficile definizione. Risulta certamen-

te più facile confrontare coxib e FANS tenendo conto del fatto che i primi sono equivalenti all'associazione FANS+PPI. Non si deve però dimenticare, che la richiesta di questi farmaci parte da un problema di dolore e che nessuna valutazione farmaco-economica può limitarsi solo alle problematiche della "safety", senza prendere in considerazione anche indicatori di "efficacia", che rappresenta il primo requisito clinico-pratico chiesto a questo tipo di farmaci e che quindi deve essere il parametro principale nel determinare la nostra scelta terapeutica.

RIASSUNTO

Gli antinfiammatori non steroidei sono tra i farmaci più utilizzate nel mondo grazie alla loro capacità di controllare dolore e flogosi sia acuti che cronici. L'efficacia degli antinfiammatori si è però sempre scontrata con un basso profilo di sicurezza, soprattutto gastrointestinale. Le conseguenze degli effetti collaterali degli antinfiammatori hanno un forte impatto sia dal punto di vista clinico sul singolo paziente, che dal punto di vista economico sui sistemi sanitari. Per questo nelle comuni valutazioni farmaco economiche della terapia antiinfiammatoria viene preso in considerazione oltre alla spesa d'acquisto del farmaco anche il cosiddetto costo ombra. Questo costo è determinato dalla spesa necessarie per gestione dell'eventuale gastropatia e/o delle terapie concomitanti necessarie per trattarla o prevenirla. In quest'ottica i coxib, pur avendo un costo medio maggiore rispetto ai FANS tradizionali, tendono a diventare interessanti dal punto di vista economico visto che, per quanto riguarda la tollerabilità dell'apparato gastrointestinale superiore, il loro uso è equivalente a quello di un FANS tradizionale associato ad un gastroprotettore (inibitore di pompa protonica). Queste considerazioni sono certamente importanti ma, visto che stiamo parlando di trattamenti utilizzati per il controllo del dolore, è paradossale che non ci si preoccupi anche di vedere se il farmaco, oltre ad essere ben tollerato sia in realtà davvero efficace. Un indicatore adeguato può essere il NNT (Number Needed to Treat), che moltiplicato per il costo terapia dello specifico farmaco ci permetterà di vedere davvero quanto costa con ciascun farmaco ottenere l'effetto desiderato (la risoluzione del dolore in 1 paziente). La spesa totale ricavata dipenderà così sia dal costo del farmaco (più basso è, meglio è) che dall'efficacia in base al NNT (più basso è, meglio è). Una recente meta-analisi ha permesso di calcolare il NNT per diversi antinfiammatori tradizionali e selettivi. In questa maniera emerge che quando "correggiamo" il costo terapia per l'efficacia (NNT) il la differenza di prezzo a favore dei FANS tradizionali tende a ridursi fino a scomparire, perché la maggior tollerabilità dei coxib permette di raggiungere (in particolare con l'etoricoxib) dosaggi antinfiammatori e quindi antidolorifici non facilmente ottenibili con i FANS tradizionali. Se poi inseriamo nel sistema anche l'eventuale costo della gastroprotezione l'impatto economico dei FANS tradizionali può diventare addirittura sensibilmente maggiore.

In conclusione la valutazione del costo di una terapia antiinfiammatoria non può limitarsi solo alle problematiche della "safety" ma deve prendere in considerazione anche indicatori di "efficacia", dal momento che questo rappresenta il primo requisito clinico-pratico chiesto a questo tipo di farmaci.

Parole chiave - FANS, coxib, safety, efficacia, NNT.

Key words - NSAIDa, coxib, safety, efficacy, NNT.

BIBLIOGRAFIA

1. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, Zhang W, Doherty M, Seckl J, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group (SGAWG). British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1372-4.
2. Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 669-81.
3. Punzi L, Doherty M, Zhang W, Cimmino MA, Carrabba M, Frizziero L, et al. Italian consensus on EULAR recommendations 2005 for the management of hip osteoarthritis. *Reumatismo* 2006; 58: 301-9.
4. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 137.
5. Pincus T, Koch G, Lei H, Mangal B, Sokka T, Moskowitz R, et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 931-9.
6. Laine L, White WB, Rostom A, Hochberg M. COX-2 selective inhibitors in the treatment of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38: 165-87.
7. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, Taylor RS. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008; 12: 1-278.
8. Rostom A, Muir K, Dubé C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J, et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 818-28.
9. Bloom BS. Risk and cost of gastrointestinal side effects associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1019-22.
10. de Pouvourville G, Tasch RF. The economic consequences of NSAID-induced gastrointestinal damage. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1993; 13: 33-40.
11. Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC, 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 May 12; 369: 1621-6.
12. Russo P, Attanasio E, Baio G, Degli Esposti L, Buda S, Degli Esposti E, Caprino L. Una prima valutazione economica dell'impiego di rofecoxib versus FANS convenzionali nell'artrosi. *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* 2001; 3: 81-9.
13. Colombo GL, Gatti D. Coxib vs FANS tradizionali: aspetti clinici e farmaco economici. *Farmacoeconomicianews* 2010, Volume XIV n. 1.
14. Sturkenboom MC, Burke TA, Tangelder MJ, Dieleman JP, Walton S, Goldstein JL. Adherence to proton pump inhibitors or H2-receptor antagonists during the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1137-47.
15. Goldstein JL, Howard KB, Walton SM, McLaughlin TP, Kruzikas DT. Impact of adherence to concomitant gastroprotective therapy on nonsteroidal-related gastroduodenal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1337-45.
16. Moore RA, Moore OA, Derry S, Peloso PM, Gamaitoni AR, Wang H. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 374-9.