

La terapia di mantenimento *on-demand* con inibitori di pompa protonica in pazienti con reflusso gastroesofageo in forma non erosiva (NERD)

Risultati di una valutazione economica per l'Italia

La terapia di mantenimento *on-demand* con inibitori di pompa protonica (PPI) a basse dosi è una delle terapie suggerite per pazienti con reflusso gastroesofageo in forma non erosiva (NERD). Questa modalità di trattamento è sintomatologica dopo 2-4 settimane di terapia. Recentemente è stato pubblicato un modello di Markov di costo/efficacia a 12 mesi: questo modello è in grado di valutare i costi sostenuti dai sistemi sanitari nazionali (SSN) e dalla società, nonché l'efficacia (espressa come qualità di vita-QALYs) della terapia di mantenimento *on-demand* con differenti PPI in pazienti con NERD in Italia. Tutti i PPI considerati si sono dimostrati utili. Basandosi su un'analisi di minimizzazione dei costi, i risultati suggeriscono che l'uso di rabeprazolo *on-demand* per il trattamento del NERD in confronto con altri studi con PPI ha determinato il costo minore. Il guadagno di QALYs è stato simile per tutti i PPI *on-demand*.

On-demand therapy with proton pump inhibitors in patients with nonerosive gastro-oesophageal reflux disease (NERD)

Results of an economical evaluation in Italy

Summary

On-demand reduced-dose proton pump inhibitor (PPI) maintenance therapy is one of the suggested therapies for patients with non-erosive reflux disease (NERD). This therapy induces a symptom remission after 2-4 weeks of full-dose continuous treatment. Recently a Markov modelling of costs and effectiveness up 12 months has been published, evaluating the costs supported by national health care system (SSN) and the society, and effectiveness (expressed as quality adjusted life years-QALYs) of on-demand maintenance therapy with different PPI in patients with NERD in Italy. All the considered PPIs provided utilities. Based on a cost-minimisation analysis, the results suggest that on-demand use of rabeprazole for the management of NERD in comparison to the other studied PPIs determine the lower cost. QALYs gains were similar for all the on-demand PPIs.

Colombo G. *On-demand therapy with proton pump inhibitors in patients with nonerosive gastro-oesophageal reflux disease (NERD). Results of an economical evaluation in Italy.* Trends Med 2005; 5(3):219-226.

© 2005 Pharma Project Group srl

Key words:

**proton pump inhibitor(s)
reflux disease
evaluation
cost(s)**

La sintomatologia legata alle malattie da reflusso gastroesofageo (MRGE) colpisce il 33% della popolazione italiana adulta¹ ed ha un impatto significativo sulla funzionalità fisica, sullo stato di salute e sulla qualità della vita di coloro che ne sono affetti^{2,3}. Approssimativamente la metà di coloro che presentano bruciore di stomaco in realtà non soffrono di esofagite⁴, ma di reflusso gastroesofageo in forma non erosiva (Non Erosive Reflux Disease - NERD). La NERD è definita come presenza di sintomi legati al reflusso in esofago causato da materiale acido gastrico, con esame endoscopico negativo⁵. La sintomatologia può essere caratterizzata da sintomi tipici altamente specifici (pirosi retrosternale e rigurgito), oppure da sintomi cosiddetti atipici, che possono riguardare sia l'esofago (dolore toracico non-cardiac) che il distretto oro-faringeo (disfagia, rau-



Giorgio Colombo

S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche
Via Previati, 74
20149 Milano

cedine) e le vie aeree (tosse secca, crisi asmatiche).

Possibili terapie per la cura dei pazienti affetti da NERD sono i cambiamenti nello stile di vita, l'uso di antiacidi, il trattamento con H_2 antagonisti o con inibitori di pompa protonica (PPI)⁶. Si stima tuttavia che recidive o bruciore persistente, indipendenti dalla terapia, siano frequenti e responsabili del 67% delle visite mediche attribuite alle patologie del tratto digestivo³. I PPI, farmaci con potente azione inibente la secrezione acida gastrica, sono una delle innovazioni farmacologiche più rilevanti degli ultimi anni che hanno fortemente influenzato la gestione e la conoscenza delle patologie acido-correlate. Il loro mercato è in continua crescita e l'intera categoria è ai primi posti della spesa farmaceutica in tutto il mondo.

Il trattamento con PPI continuo per 2-4 settimane è in grado di indurre la remissione clinica nella maggior parte dei pazienti con NERD. Per coloro che raggiungono la remissione, le Linee Guida suggeriscono una terapia di mantenimento *step-down*⁷, ossia con una riduzione successiva del tempo di trattamento. Recentemente la terapia al bisogno (*on-demand*) è stata introdotta per ottimizzare il mantenimento dei pazienti con MRGE⁸⁻¹⁰. Tale terapia, prevede l'assunzione di una compressa a basso dosaggio ogni 2-3 giorni^{11,12} in funzione della sintomatologia avvertita dal paziente, permettendo così il controllo del sintomo e contemporaneamente una riduzione nel consumo del farmaco rispetto alla terapia di mantenimento continua¹³.

Sul mercato, i PPI sono disponibili a diverso dosaggio ed a diverso costo per confezione. Oggi i PPI disponibili sul mercato italiano sono cinque: il capostipite omeprazolo (commercializzato nel 1989), lansoprazolo (1995), pantoprazolo (1997), rabeprazolo (1999) e l'esomeprazolo (2002). In Italia, attualmente, solo due molecole (esomeprazolo e rabeprazolo) presentano una specifica indicazione al trattamento *on-demand* della NERD^{14,15}.

I farmaci per l'apparato gastro-intestinale e metabolico rappresentano, per quanto riguarda i consumi in Italia, il terzo gruppo in termini percentuali (12.5%) per spesa lorda pro-capite (dopo quelli per il sistema cardiovascolare e agli antimicrobici). In un momento in cui la scarsità di risorse orienta la politica sanitaria verso il contenimento dei costi, nasce la necessità di implementare strategie di miglior efficienza, finalizzate cioè alla minimizzazione dei costi e fornendo al contempo la miglior qualità possibile di trattamento al cittadi-

no. In questo panorama, la scelta di un'appropriata ed efficace terapia di mantenimento della NERD costituisce un problema reale, soprattutto alla luce del fatto che i PPI, in Italia, rappresentano attualmente il 4.63% della spesa farmaceutica nazionale, confermandosi nel 2003 il primo sottogruppo per spesa lorda, con un mercato complessivo di circa 835 milioni di Euro¹⁶.

Alla luce di quanto brevemente premesso, nel febbraio 2005¹⁷ è stata pubblicata un'interessante analisi economica condotta su un modello di Markov, con una simulazione che si basa sull'analisi Montecarlo. L'analisi è stata costruita a partire dai dati di efficacia clinica, di consumo di risorse e di costo provenienti da diversi studi pubblicati in letteratura ed era finalizzata a stimare, dal punto di vista della società, i costi e l'efficacia dell'uso *on-demand* delle strategie di mantenimento con PPI attualmente autorizzate in Italia nei pazienti con NERD.

Obiettivo del presente articolo è quello di presentare i principali risultati emersi in questo lavoro ed effettuare alcune considerazioni di politica sanitaria sul ruolo dei PPI nel trattamento dei pazienti con NERD nel nostro SSN.

Struttura del modello

I PPI considerati nel modello proposto in questo studio¹⁷ sono esomeprazolo, pantoprazolo, lansoprazolo, omeprazolo e rabeprazolo; per consentire il confronto diretto della terapia di mantenimento *on-demand* dei diversi PPI si sono fatte le seguenti assunzioni:

- i dosaggi giornalieri utilizzati sono stati esomeprazolo 20 mg, pantoprazolo 20 mg, lansoprazolo 15 mg, omeprazolo 10 e 20 mg e rabeprazolo 10 mg die;
- i pazienti considerati sono stati quelli affetti da NERD, confermata endoscopicamente, che presentavano una risoluzione completa della sintomatologia da MRGE dopo le 4 settimane di trattamento con PPI nella fase di cura;
- la lunghezza del ciclo di terapia nel modello è stata fissata pari a 30 giorni. Quindi, mensilmente, è stato valutato l'eventuale passaggio dei pazienti da una terapia di mantenimento con PPI *on-demand* ad una continua. Inoltre, è stato assunto che i pazienti che interrompevano la terapia *on-demand* passassero a quella continua a cui seguiva la completa risoluzione dei sintomi;
- l'orizzonte temporale del modello è stato fissato a 12 mesi;

- come esiti (*outcomes*) del modello sono stati stabiliti i costi e le utilità;
- i dati relativi all'efficacia clinica, alle utilità e ai costi introdotti nel modello sono stati individuati dalla letteratura clinica internazionale^{11-13,18-23}.

Per la raccolta dei dati relativi all'efficacia della terapia *on-demand* con PPI è stata fatta una ricerca bibliografica, nel lavoro analizzato, utilizzando MEDLINE. Come parole chiave sono state utilizzate *Gastroesophageal reflux AND on-demand OR on-demand*, restringendo la ricerca agli studi clinici randomizzati e controllati. Tra le sette sperimentazioni cliniche trovate ne sono state selezionate tre relative ai PPI di interesse, studi confrontabili in termini di caratteristiche del paziente e tipologia^{11,18-21}. Successivamente sono stati revisionati gli atti dei Congressi di gastroenterologia dell'American Gastroenterology Association e dell'United European Gastroenterology Week (effettuati dal 2001 al 2003)^{18,20,21}.

Relativamente a tali studi, l'*outcome* di interesse è stato valutato sulla base del gruppo di trattamento a cui la randomizzazione ha assegnato l'individuo stesso e non sulla base del trattamento che ha effettivamente ricevuto (Intention-To-Treat analysis - ITT). Il rischio di interruzione della terapia (*discontinuation risk*) è stato calcolato a partire dall'analisi ITT dei diversi studi, assumendo la curva esponenziale dell'interruzione e adattandola sulla base dell'indice di interruzione a 6 mesi indicato negli studi clinici. Nel caso di pantoprazolo, per assenza del dato specifico di consumo, gli Autori hanno calcolato il consumo/die di pantoprazolo come risultato di una media tra tutti gli altri PPI. Nel caso in cui i dati di riferimento per un determinato PPI avessero come fonte più di uno studio (come nel caso di esomeprazolo), i risultati dei diversi studi sono stati riuniti e pesati in base alla numerosità dei pazienti utilizzati in ogni singolo studio.

Utilità

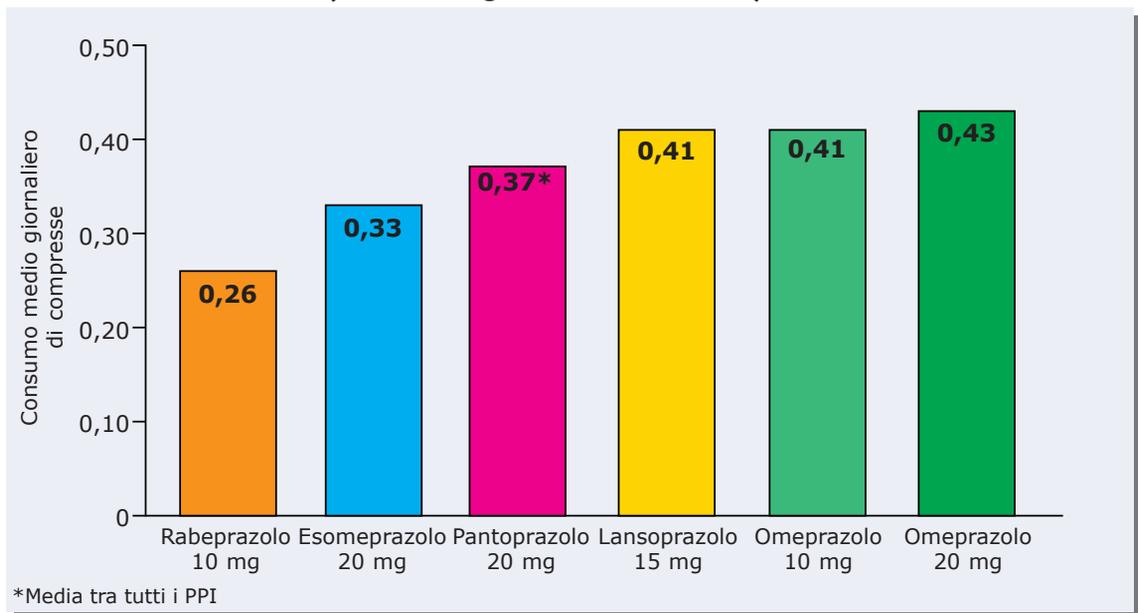
L'utilità, ossia le preferenze del paziente per determinati stati di salute, è un'entità scalare (ossia un punteggio numerico) che riassume attraverso tecniche di *scaling* specifiche (*rating scale, standard gamble, time trade off*) una situazione complessa, intrinsecamente descrittiva, come è lo stato di salute avvertito dal paziente. Nell'analisi di utilità esistono solitamente tre metodi per ottenere i valori delle utilità da attribuirsi ai diversi stati di salute: il giudizio personale, i valori suggeriti dalla lettera-

tura, i valori risultanti dalle misurazioni effettuate su un campione di pazienti. A causa della mancanza di dati relativi alle utilità negli studi considerati, in questo lavoro sono state effettuate delle stime utilizzando uno studio effettuato su 1.011 pazienti svedesi e tedeschi, con diagnosi di reflusso e con bruciore gastrico come sintomo predominante, nonché una storia clinica di bruciore con o senza modificazioni erosive da almeno un anno, oppure con bruciore gastrico con o senza variazioni nel risultato dell'esame endoscopico¹². Tale studio aveva previsto la compilazione, da parte dei pazienti coinvolti, del questionario EuroQol (EQ-5D), sistema di misurazione multiattributo delle preferenze legate agli stati di salute sviluppato dall'EuroQol Group^{22,23}. A partire dalle informazioni sociodemografiche dei pazienti e dalla gravità del reflusso durante una settimana-tipo in cui il paziente lamenta bruciore di stomaco, dati raccolti attraverso il questionario di Kartman et al¹², è stato sviluppato un modello di regressione lineare per la stima dell'utilità.

Analisi dei costi

Nell'analisi farmacoeconomica vengono in genere calcolate due tipologie di costi. I costi sanitari, ossia le risorse consumate direttamente dal sistema sanitario e dal paziente per il trattamento della patologia (farmaci, indagini diagnostiche, eventuali ospedalizzazioni) e i costi imputabili alle perdite di produzione per assenze dal lavoro (costi indiretti) da parte dei soggetti colpiti dalla malattia. Nel lavoro analizzato, i costi sanitari relativi ai trattamenti sono stati valutati dal punto di vista della Società. I dati sul consumo di risorse sanitarie (visite presso il medico di medicina generale, il gastroenterologo e le endoscopie) sono stati ottenuti da uno studio prospettico osservazionale, che ha coinvolto 577 pazienti affetti da dispepsia funzionale con sintomi simil-reflusso, seguiti per un anno dall'arruolamento, recentemente pubblicato²⁴. Sono stati anche ottenuti i dati sul consumo medio giornaliero di compresse assunte al bisogno (figura 1).

Nel modello di analisi sono stati considerati i costi associati alla perdita di produzione, valutata con la metodologia del capitale umano: su questa base ogni giorno di assenza lavorativa determina una contestuale riduzione della produzione. Sulla base di tale metodologia si attribuisce ai giorni di lavoro persi a causa della malattia un valore equivalente al costo totale del lavoro per lo stesso intervallo temporale²⁵. La perdita di produttività è simile a quella riportata nello studio internazio-

Figura 1. Consumo medio giornaliero di compresse assunte al bisogno su un totale di 6 mesi di osservazione. (Dati da Hughes DA et al 2005¹⁷).

nale DIGEST per la popolazione italiana^{1,26}. L'assenza dal lavoro è stata poi valorizzata sulla base del PIL pro-capite nazionale che è risultato pari a €98,00 per giornata lavorativa persa²⁷.

Risultati

Nel modello proposto non sono state riscontrate differenze nelle preferenze dello stato di salute tra i diversi trattamenti, mentre sono state rilevate differenze evidenti, sia dal punto di vista del SSN (costi sanitari) sia da quello della società (costi sanitari + perdite di produzione), del

costo annuale medio della terapia per paziente (tabella 1).

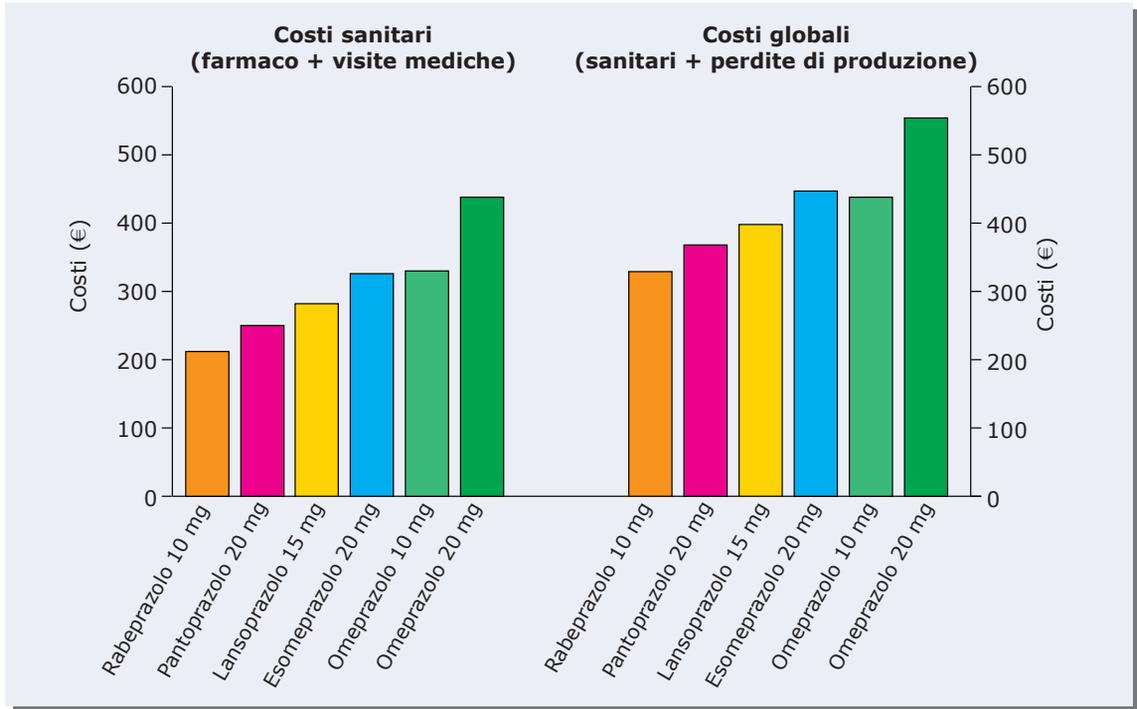
Il trattamento che presenta costi sanitari minori, pari a €212,00, è quello con rabeprazolo 10 mg, il trattamento con omeprazolo 20 mg presenta invece costi sanitari pari a €438,00. Il 54-76% di questa voce di costo è dovuta ai diversi PPI. Il rabeprazolo è risultato essere l'opzione meno costosa nel 95,5% delle simulazioni effettuate. Gli antiacidi influiscono per il 3,5-6,1% dei costi diretti totali (più bassi nel caso di esomeprazolo). Le visite mediche costituiscono una significativa

Tabella 1. Costo annuo ed utilità di diversi PPI in pazienti con NERD.

Farmaco	Utilità		Costi sanitari (farmaco + visita)		Costi globali (sanitari + perdite di produzione)	
	Media QALYs	IC 95% QALYs	Media €	IC 95% €	Media €	IC 95% €
Rabeprazolo 10 mg	0,727	(0,506, 0,946)	212	(112, 500)	329	(223, 600)
Pantoprazolo 20 mg	0,727	(0,501, 0,946)	250	(153, 493)	368	(262, 636)
Lansoprazolo 15 mg	0,730	(0,510, 0,945)	282	(178, 537)	398	(286, 687)
Esomeprazolo 20 mg	0,722	(0,493, 0,949)	326	(206, 596)	447	(317, 734)
Omeprazolo 10 mg	0,740	(0,524, 0,937)	330	(228, 568)	438	(331, 736)
Omeprazolo 20 mg	0,729	(0,508, 0,946)	438	(320, 692)	554	(428, 849)

I diversi PPI vengono presentati per ordine crescente di costo [2.5th, 97.5th percentile]. (Dati da Hughes DA et al 2005¹⁷).

Figura 2. Costi sostenuti dal Sistema Sanitario Nazionale e dalla società nel trattamento della NERD.



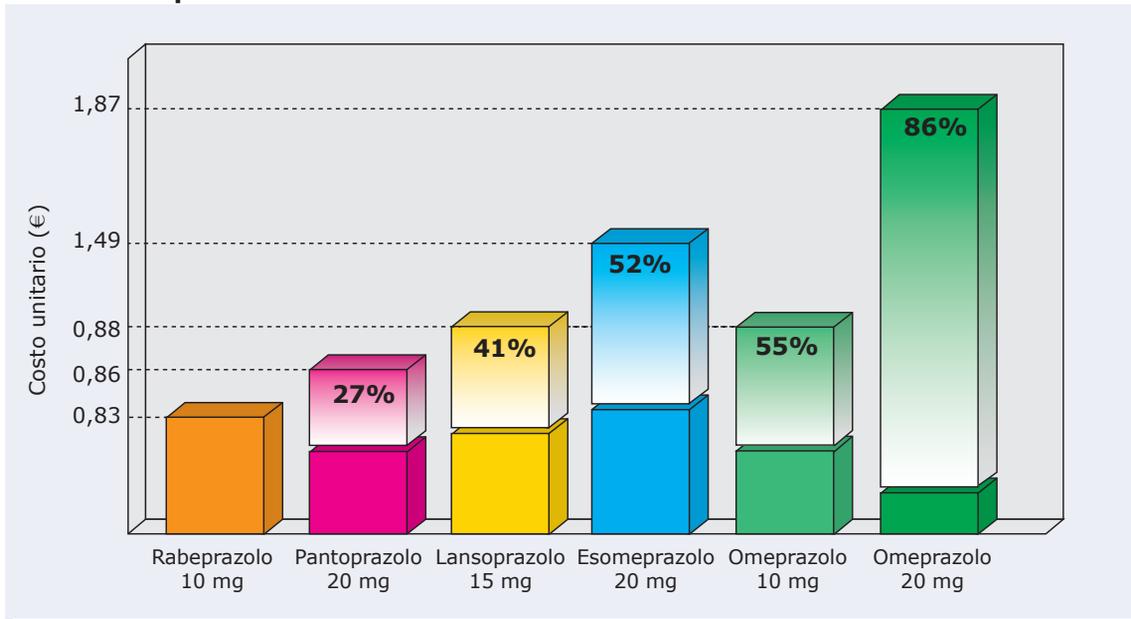
parte dei costi: le visite effettuate dal medico di medicina generale hanno inciso per una cifra compresa tra €36,10 e €37,60, corrispondente al 5,9 - 12,1% dei costi totali (maggiore nel caso di rabeprazolo). Le visite dal gastroenterologo hanno inciso per una cifra pari a €50,80 - €52,70, corrispondente all'8,3% - 15,9% dei costi totali (figura 2). E' stato inoltre calcolato il costo massimo (valore soglia) che un PPI dovrebbe avere per ottenere un'equivalenza nei costi con il PPI che ha raggiunto il costo atteso inferiore, ossia rabeprazolo.

La tabella 2 indica ad esempio che il prezzo di esomeprazolo, sulla base del nuovo prontuario AIFA 2005, dovrebbe essere della metà per divenire equivalente a rabeprazolo in questo scenario clinico secondo la prospettiva del SSN: ciò corrisponde ad una riduzione di €10,89 per confezione (14 capsule). Allo stesso modo omeprazolo (10 mg/die), raggiungerebbe una neutralità in termini di costo con rabeprazolo soltanto con una riduzione del 55% del costo unitario effettivo. Una riduzione di €3,29 per la confezione (14 capsule)

Tabella 2. Costo unitario massimo per ciascun PPI che consenta l'equivalenza rispetto alla terapia con rabeprazolo 10 mg.

Farmaco	Costo unitario attuale (a)	Costo unitario massimo (b)	Differenza per raggiungere l'equivalenza di costo c=a - b	Equivalenza percentuale d=c/a
Rabeprazolo 10 mg	€0,83	-	-	-
Esomeprazolo 20 mg	€1,49	€0,71	€0,78	52%
Lansoprazolo 15 mg	€0,88	€0,53	€0,36	41%
Pantoprazolo 20 mg	€0,86	€0,63	€0,23	27%
Omeprazolo 10 mg	€0,88	€0,41	€0,48	55%
Omeprazolo 20 mg	€1,87	€0,27	€1,60	86%

Figura 3. Costo eccedente (%) degli altri PPI rispetto a rabeprazolo per ottenere l'equivalenza terapeutica nel trattamento *on-demand*.



renderebbe pantoprazolo equivalente a rabeprazolo. Risultati sostanzialmente simili si ottengono se il punto di vista dell'analisi è quello della società nel suo complesso.

Discussione e conclusioni

Una delle scelte razionali per implementare politiche efficienti riguardanti la spesa farmaceutica consiste nell'effettuare valutazioni di minimizzazione dei costi dei farmaci della stessa classe terapeutica. La minimizzazione dei costi è applicabile laddove si dimostri statisticamente che le differenze tra trattamenti sono clinicamente equivalenti. Sfortunatamente studi di confronto diretto tra farmaci che appartengono alla stessa classe terapeutica sono scarsi ed inoltre la maggior parte di questi non include informazioni relative all'utilizzo e ai costi delle risorse sanitarie, né riporta dati sulla qualità della vita percepita dal paziente. Quindi i decisori, per formulare le politiche sanitarie, devono spesso basarsi su *dataset* non ottimali. L'analisi decisionale può essere d'aiuto nel superare le mancanze dell'evidenza clinica e fornire ai decisori dati specifici sui contesti nazionali. Nel febbraio 2005 è stato pubblicato un modello decisionale¹⁷, descritto sinteticamente nel presente lavoro, con lo scopo di supportare i decisori italiani nel razionalizzare la terapia di mantenimento con PPI per la NERD, un'indicazione che in-

cide significativamente sul totale delle prescrizioni di PPI. In particolare, il modello proposto ha valutato la terapia *on-demand*, che riduce logicamente il consumo globale di farmaci rispetto alla terapia continuativa, con un sensibile miglioramento del paziente sulla *compliance* della terapia. Il modello confronta le diverse strategie con PPI disponibili oggi in Italia per il trattamento *on-demand* e mostra che i benefici, quali ad esempio la qualità di vita attesa, sono in larga misura simili e sovrapponibili per ciascuna delle diverse molecole analizzate. L'equivalenza clinica per la terapia *on-demand* è supportata anche da un profilo simile di sicurezza mostrato dai diversi PPI: la maggior parte degli eventi avversi che sono comunemente riportati nei *trials* randomizzati sono lievi e non riportabili all'utilizzo dei PPI^{9,10,20}.

In questo contesto l'impiego di un'analisi di *cost-minimization* appare appropriata e mostra che rabeprazolo sembra essere il PPI meno costoso per la terapia *on-demand*, con differenze di costo attribuibili per lo più al costo minore di acquisizione, ma anche al tasso inferiore di pazienti che escono dal trattamento *on-demand* e dalla minore quantità di consumo giornaliero di rabeprazolo. I risultati riportati nella presente analisi sono molto solidi e, utilizzando un modello probabilistico, hanno cercato di valutare anche i margini di incertezza relativi ai parametri di *input* del modello nell'analisi (figura 3).

Il modello decisionale, recentemente pubblicato, ha inoltre individuato il valore soglia, ossia il prezzo massimo che un PPI dovrebbe avere per ottenere un'equivalenza in termini di costo con la strategia risultata meno costosa (rabeprazolo). Questo valore soglia risulta molto importante in termini di politica farmaceutica in quanto fornisce indicazioni sul prezzo massimo che dovrebbe essere proposto qualora le molecole oggetto di analisi siano sottoposte ad una riduzione del prezzo per effetto della scadenza del brevetto e con il conseguente avvento dei farmaci generici, come previsto ad esempio per lansoprazolo ed omeprazolo. Dall'analisi proposta, l'avvento del lansoprazolo generico dovrebbe avere, rispetto ai prezzi attuali, una riduzione almeno pari al 41%, mentre per l'omeprazolo generico la riduzione del prezzo dovrebbe essere dell'ordine del 55% per ottenere un'equivalenza di costo rispetto a rabeprazolo.

I risultati di questo lavoro non hanno considerato altre strategie alternative di trattamento del paziente con NERD, quali ad esempio l'automedicazione con farmaci OTC, il trattamento continuativo con PPI, il trattamento intermittente con PPI, terapie *step-down* o *step-up*, o l'impiego di anti-secretori diversi dai PPI. I risultati finali di questo lavoro non possono quindi essere applicati per selezionare la migliore terapia di mantenimento nei pazienti affetti da NERD, ma piuttosto possono supportare la selezione dei PPI migliori per una terapia di mantenimento.

Il presente modello dimostra tuttavia che una politica di minimizzazione dei costi per la terapia *on-demand* dei PPI per NERD è appropriata e che, all'attuale costo unitario di mercato, rabeprazolo è il PPI che ha la maggior probabilità di conseguire un costo-trattamento inferiore rispetto agli altri PPI attualmente in commercio. **TM**

Bibliografia

1. **Stanghellini V.** Relationship between upper gastrointestinal symptoms and lifestyle, psychosocial factors and comorbidity in the general population: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol* 1999; 231 (Suppl):29-37.
2. **Ofman JJ.** The economic and quality-of-life impact of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(3 Suppl):S8-S14.
3. **Maconi G, Tosetti C, Stanghellini V, et al.** Dyspeptic symptoms in primary care. An observational study in general practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:985-990.
4. **Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, et al.** Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1515-1520.
5. **Fass R, Fennerty MB, Vakil N.** Nonerosive reflux disease - current concepts and dilemmas. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:303-314.
6. **Dent J, Jones R, Kahrilas P, et al.** Management of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *Br Med J* 2001; 322:344-347.
7. **www.sige.it.** Linee Guida Società Italiana di Gastroenterologia.
8. **Pace F, Pallotta S, Bianchi Porro G.** On-demand proton pump inhibitor therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Dig Liver Dis* 2002; 34:870-877.
9. **Talley NJ, Venables TL, Green JR, et al.** Esomeprazole 40 mg and 20 mg is efficacious in the long-term management of patients with endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a placebo-controlled trial of on-demand therapy for 6 months. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:857-863.
10. **Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnala H, 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. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:347-354.
11. **Bytzer P, Blum A, Dubois D, et al.** 6-Month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:181-188.
12. **Kartman B, Gatz G, Johannesson M.** Health state utilities in gastroesophageal reflux disease patients with heartburn: a study in Germany and Sweden. *Med Decis Making* 2004; 24:40-52.
13. **Gerson LB, Robbins AS, Garber A, et al.** A cost-effectiveness analysis of prescribing strategies in the management of GERD. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:395-407.
14. **Scheda Tecnica** Esomeprazolo, 01/02
15. **Scheda Tecnica** Rabeprazolo, 03/01
16. **Ministero della Salute.** L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale 2003.
17. **Hughes DA, Marchetti M, Colombo GL.** Cost minimization of on-demand maintenance therapy with proton pump inhibitors in nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2005; 5:29-38.
18. **Cooper NJ, Sutton AJ, Mugford M, et al.** Use of Bayesian Markov Chain Monte Carlo Methods to Model Cost-of-Illness Data. *Med Decis Making* 2003; 23:38-53.
19. **Lind T, Havelund T, Lundell L, et al.** On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis - a placebo-controlled randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:907-914.

20. **Scholten T, Dekkers CPM, Schutze K, et al.** On-demand therapy with pantoprazole 20 mg as effective long-term management of reflux disease in patients with mild GERD: the ORION trial. ALTANA Satellite Symposium at the 10th United European Gastroenterology Week, Geneva, Switzerland. 20th October 2002.
21. **Kaspari S, Kupcinskas L, Fischer R, et al.** On-demand therapy with pantoprazole 20 mg as effective long-term management of patients suffering from mild GERD. *Gastroenterology* 2003; 124 (4 Suppl. 4):A538.
22. **The EuroQol Group.** EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16:199-208.
23. **Kind P, Hardman G, Macran S.** UK Population norms for EQ-5D. York Centre for Health Economics Discussion Paper 1999; 172.
24. **Colombo GL, Caruggi M, Vinci M, et al; per il GISMAD.** Costo sociale annuo della dispepsia funzionale dopo l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*. Risultati di un'indagine in centri di endoscopia digestiva. *PharmacoEconomics - Italian Research Articles* 2005; 7(1):27-42.
25. **Jönsson B, Stålhammer NO.** The cost effectiveness of omeprazole and ranitidine in intermittent and maintenance treatment of reflux oesophagitis. The case of Sweden. *British Journal of Medical Economics* 1993; 6:111-126.
26. **Haycox A, Einarson T, Egglestone A.** The health economic impact of upper gastrointestinal symptoms in the general population: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST) *Scand. J Gastroenterol* 1999; 231 (Suppl):38-47.
27. **Annuario statistico 2002**, ISTAT, Roma 2002.