

# Costo-efficacia dell'amfotericina B liposomiale nella terapia dell'aspergillosi invasiva

Mario Eandi\*



## ABSTRACT

Invasive aspergillosis (IA) is a common and life-threatening infectious complication of immune system depression. Amphotericin B deoxycholate (AMB-d) has been considered standard therapy for IA for over 40 years, despite the fact that success rates rarely exceed 40% and adverse effects are quite common. At present two more recent pharmacological agents are available for the treatment of IA: liposomal amphotericin B (L-AMB) and voriconazole (VOR). In this article, we present a pharmaco-economical study comparing the relative cost-effectiveness of 5 alternative strategies in the treatment of invasive aspergillosis, analysed from the point of view of the Italian hospital: administration of L-AMB as first line therapy, followed by no rescue treatment in case of failure (L-AMB I°); administration of L-AMB as first line therapy, followed by VOR in case of failure (L-AMB I° + VOR rescue); AMB-d as first line, followed by L-AMB in case of failure (L-AMB rescue); AMB-d as first line, followed by other antifungals as needed (AMB-d I°) and VOR as first line, followed by rescue treatments in case of failure (VOR I°).

The cost-effectiveness analysis was conducted using decision tree modelling techniques: efficacy data were obtained from published clinical trials; costs parameters were fitted on the Italian setting. The results indicate that two strategies, L-AMB rescue and VOR I°, are dominated, i.e. induce higher costs and lower success rates than the alternatives. The three remaining strategies are neither dominated nor dominate the others, but are associated with different clinical and economical outcomes: AMB-d I° has the lowest total cost, but also the highest cost-effectiveness ratio and the lowest overall efficacy; L-AMB I° has the best cost-effectiveness, but requires the willingness to pay 2,100 euro for each additional success; L-AMB I° + VOR rescue is the most effective treatment, but this choice is associated with incremental costs of 17,200 euro for each additional success, compared with L-AMB I°.

In conclusion, our analysis indicates that for clinical, economical and ethical reasons the best option in the treatment of IA is the administration of L-AMB as first line therapy, thus limiting the use of VOR to the rescue of the patients not cured by this approach.

*Farmeconomia e percorsi terapeutici 2004; 5 (1): 47-61*

## INTRODUZIONE

L'aspergillosi invasiva è una delle più gravi complicazioni infettive nei pazienti immunodepressi; la sua incidenza varia dal 5% ad oltre il 20% nei gruppi di pazienti ad alto rischio, come i neutropenici ed i trapiantati, e la mortalità è molto elevata con frequenze variabili da oltre il 20% fino al 100% in relazione alla casistica considerata [1].

Per oltre 40 anni l'amfotericina B desossicolata (AMB-d) è stata considerata il farmaco di riferimento standard nella terapia dell'aspergillosi invasiva dei pazienti immunodepressi, nonostante la sua efficacia in questi pazienti sia inferiore al 40% ed il rischio di tossicità sistemiche sia elevato [1-5].

Le innovative formulazioni lipidiche dell'amfotericina B hanno migliorato significativamente la maneggevolezza di questo farmaco e principalmente ne hanno ridotto il rischio di nefrotossicità [6-9].

Le preparazioni lipidiche di amfotericina B sono state introdotte inizialmente come terapia di salvataggio e non come terapia di 1° linea delle micosi invasive, ma l'esperienza clinica accumulata negli anni è ora sufficiente a dimostrare che questi prodotti, oltre ad essere meno tossici dell'AMB-d, sono per lo meno altrettanto attivi e, in alcuni tipi di micosi invasive, sono significativamente più efficaci dell'AMB-d [6-9]. Pertanto alcuni autori suggeriscono che le amfotericine lipidiche possano essere considerate il nuovo "Gold Standard" in sostituzione dell'AMB-d nella

*\*Cattedra di Farmacologia Clinica Università degli Studi di Torino*

terapia di 1° linea di molte micosi invasive [9].

Le linee-guida IDSA per le malattie causate da *Aspergillus*, pubblicate nel 2000, indicano di trattare i pazienti affetti da aspergillosi invasiva con AMB-d alla dose giornaliera di 1-1,5mg/kg, e riservano l'uso delle formulazioni lipidiche di amfotericina B ai pazienti nefropatici o che sviluppano nefrotossicità durante il trattamento con AMB-d.

Uno studio di fase I-II, condotto su pazienti affetti da aspergillosi invasiva, ha documentato il profilo farmacocinetico, la tollerabilità e la sicurezza del prodotto amfotericina B liposomiale (L-AMB), evidenziando che la sua dose massima tollerata è di 15 mg/kg/die [10]. Attualmente la dose consigliata di L-AMB è nel range compreso tra 3 e 5 mg/kg/die.

In alternativa all'amfotericina B le linee-guida IDSA prevedono la possibilità di somministrare itraconazolo (ITR) ai pazienti che, oltre ad avere un'elevata compliance, possono assumere farmaci per via orale, possono dimostrare di avere una buona biodisponibilità orale del farmaco e non assumono farmaci interagenti. In realtà l'itraconazolo per via orale è usato soprattutto per continuare la terapia nei pazienti che hanno risposto positivamente all'iniziale terapia endovenosa [3]. Recentemente è stato sviluppato un nuovo antimicotico triazolico ad ampio spettro, il voriconazolo (VOR), disponibile sia per uso endovenoso sia per uso orale [11]. Uno studio in aperto non comparativo ha dimostrato che il trattamento con VOR è associato al successo terapeutico nel 48% dei pazienti affetti da aspergillosi invasiva [12]. Un successivo studio randomizzato in aperto, pubblicato recentemente, ha confrontato l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del VOR con quelle dell'AMB-d nel trattamento di 1° linea delle aspergillosi invasive in pazienti immunocompromessi [13]. I risultati di questo studio hanno dimostrato che la somministrazione di VOR, con un ciclo iniziale breve di 10-14 giorni per via endovenosa seguito da una fase prolungata di trattamento per via orale, comporta una percentuale di successi e di sopravvivenze significativamente superiore e una percentuale di reazioni avverse significativamente inferiore rispetto all'uso iniziale di AMB-d. Lo studio di Herbrecht e collaboratori ha avuto un grande impatto sulla pratica clinica ed ha convinto molti infettivologi ad utilizzare il VOR come antimicotico di 1° linea nel trattamento delle aspergillosi invasive. In realtà, l'analisi della casistica pubblicata da diversi autori sulle riviste internazionali indica che il trattamento delle aspergillosi invasive con l'amfotericina B liposomiale è associato a percentuali di successo equivalenti o addirittura superiori a quelle dimostrate per il VOR con lo studio di Herbrecht [14-23].

In particolare, la percentuale totale di successi, parziali e completi, dopo trattamento delle aspergillosi invasive con L-AMB è stata stimata in una media del 61% (CI95% compreso tra 49 e 71) [9]. Queste conclusioni derivano da un pool di dati ricavati da studi compassionevoli, da analisi retrospettive di casistiche e da studi prospettici in aperto che hanno coinvolto gruppi di pazienti neutropenici o trapiantati affetti da aspergillosi invasiva accertata o sospetta: in ogni caso il prodotto L-AMB è stato usato nella maggior parte dei casi come trattamento di 2° linea, dopo un fallimento del farmaco di 1° linea o dopo insorgenza di nefrotossicità. In rari casi, nei lavori pubblicati finora, L-AMB risulta essere stato utilizzato come terapia di 1° linea. Inoltre, non risulta che siano stati effettuati studi controllati comparativi di efficacia e tollerabilità tra L-AMB ed altri antimicotici, in particolare il VOR, nel trattamento di 1° linea dell'aspergillosi invasiva.

L'evidenza che l'amfotericina B liposomiale, nell'aspergillosi invasiva, ha un livello di efficacia nettamente superiore a quella dell'amfotericina B desossicolato ed equivalente o superiore a quella del voriconazolo rappresenta una forte motivazione ad intraprendere una valutazione farmacoeconomica per verificare quale sia la strategia più conveniente nel trattamento dei pazienti affetti da questa grave micosi sistemica.

Nel presente lavoro abbiamo affrontato questo tema mediante la costruzione di un modello decisionale ad albero, alimentato con dati di letteratura e calibrato sulla realtà assistenziale ed economica italiana.

## OBIETTIVI

Obiettivo principale di questo lavoro è l'analisi costo-efficacia (CEA) comparativa delle principali strategie terapeutiche attualmente prospettabili per la cura antimicotica delle gravi aspergillosi invasive.

Obiettivi secondari sono quelli di verificare la convenienza ad utilizzare l'amfotericina B liposomiale come trattamento di 1° linea delle aspergillosi invasive o come trattamento di salvataggio dopo un precedente fallimento terapeutico con altri antimicotici. Infine, è anche obiettivo di questo lavoro stimare il costo ospedaliero di un ciclo di trattamento antimicotico delle aspergillosi invasive, evidenziando il ruolo delle reazioni avverse.

## PROSPETTIVA

L'analisi costo-efficacia viene attuata nella prospettiva dell'ospedale che ha in carico questo tipo di pazienti.

## METODO

### Modello decisionale

Il problema decisionale è stato strutturato in un modello ad albero adatto a simulare le principali alternative terapeutiche e i relativi risultati economici e sanitari.

La struttura dell'albero decisionale adottato è rappresentata nella Figura 1.

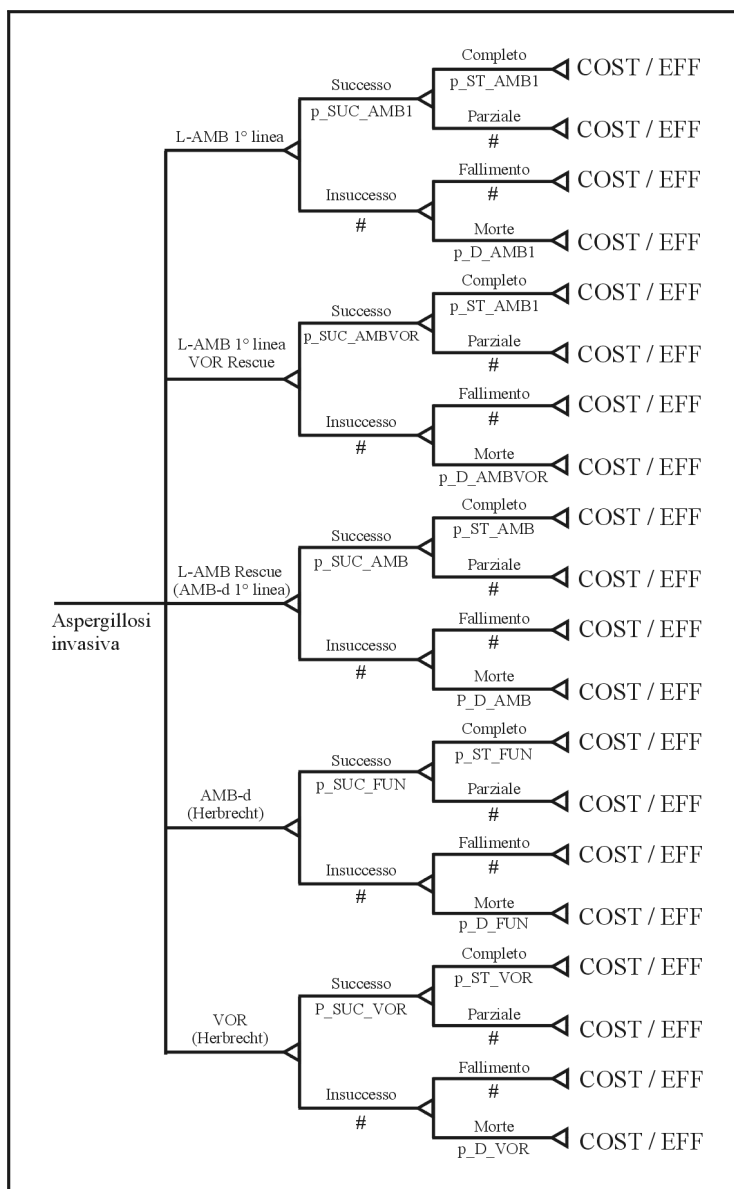
La radice dell'albero rappresenta la popolazione dei pazienti per i quali è possibile porre diagnosi accertata o presunta di aspergillosi invasiva. Il modello prende in considerazione le seguenti cinque alternative strategiche per la terapia antimicotica dell'aspergillosi invasiva:

**1. Somministrazione di L-AMB per via endovenosa come unico farmaco di 1° linea, senza ulteriori trattamenti di salvataggio.** Questa alternativa è praticamente solo teorica perché nella realtà clinica i soggetti che non rispondono ad una terapia di 1° linea vengono poi trattati con altri antimicotici, singoli o in associazione. Tuttavia, il buon livello di efficacia evidenziato da L-AMB nell'aspergillosi invasiva giustifica l'ipotesi che sia ragionevole considerare il trattamento di 1° linea con L-AMB da solo una possibile alternativa costo-efficacia rispetto a quelle attualmente considerate come standard di riferimento.

**2. Somministrazione di L-AMB per via endovenosa come farmaco di 1° linea, seguito da terapia di salvataggio con VOR nei casi di insuccesso.** Questa strategia attualmente appare come una delle più promettenti sul piano dell'efficacia complessiva prospettabile. L'ipotesi di utilizzare il VOR come antimicotico di 2° linea dopo un trattamento iniziale senza successo con L-AMB deriva dal fatto che attualmente non sono disponibili altri antimicotici attivi su *Aspergillus* altrettanto attivi e ben tollerati, infatti l'AMB-d non può essere considerata un'alternativa perché meno efficace e più tossica.

**3. Utilizzo di L-AMB solo in 2° linea dopo insuccesso con un ciclo di AMB-d.** Questa opzione del modello intende sottolineare una delle più frequenti modalità di utilizzo di L-AMB e nello stesso tempo intende rivalutarne in chiave critica la sua convenienza in confronto alle altre strategie e soprattutto a quella che prevede un utilizzo di L-AMB come antimicotico di 1° linea.

**4. Somministrazione di AMB-d come farmaco di 1° linea, eventualmente seguito da altri antimicotici in caso di insuccesso o di tossicità.** Questa strategia comprende la precedente, ma da questa si differenzia perché lascia libero il medico di utilizzare tutti gli antimicotici disponibili come trattamento di 2°



#### Legenda

L-AMB: amfotericina B liposomiale; VOR: voriconazolo;

AMB-d: amfotericina B desossicolato;

$p\_SUC\_AMB1$ : probabilità di successo della strategia terapeutica n.1 che utilizza L-AMB come farmaco di prima linea senza successive terapie di salvataggio;

$p\_SUC\_AMBVOR$ : probabilità di successo della strategia terapeutica n.2 che utilizza L-AMB come farmaco di prima linea seguito da voriconazolo come eventuale salvataggio;

$p\_SUC\_AMB$ : probabilità di successo della strategia terapeutica n.3 che utilizza L-AMB come farmaco di salvataggio dopo un fallimento con AMB-d;

$p\_SUC\_FUN$ : probabilità di successo della strategia terapeutica n.4 che utilizza AMB-d come farmaco di prima linea con successiva eventuale terapia di salvataggio secondo il lavoro di Herbrecht;

$p\_SUC\_VOR$ : probabilità di successo della strategia terapeutica n.5 che utilizza VOR come farmaco di prima linea con successiva eventuale terapia di salvataggio secondo il lavoro di Herbrecht;

$p\_ST\_...$ : probabilità di successo totale;

$p\_D\_...$ : probabilità di morte.

#### Figura 1

Albero decisionale messo a punto per stimare il rapporto costo-efficacia delle principali strategie terapeutiche antimicotiche attualmente prospettabili per curare i pazienti affetti da aspergillosi invasiva

linea, incentrando l'attenzione sul prodotto AMB-d somministrato in 1° linea.

5. Somministrazione di VOR, inizialmente per via endovenosa e quindi per via orale, come antimicotico di 1° linea eventualmente seguito da altri farmaci, in caso di insuccesso o di reazioni tossiche.

Le ultime due alternative considerate sono in realtà quelle che oggi maggiormente vengono adottate nel trattamento delle micosi invasive da *Aspergillus* e corrispondono alle alternative assunte come oggetto di studio nella ricerca prospettica condotta da Herbrecht e collaboratori [13]. Il modello decisionale considera quattro differenti outcomes finali: 1) successo terapeutico totale (ST); 2) successo terapeutico parziale (SP); 3) fallimento della terapia; 4) morte del paziente. Ai fini dell'analisi costo-efficacia abbiamo considerato efficaci i trattamenti che hanno comportato un successo totale o un successo parziale, mentre abbiamo considerato inefficaci quelli associati a morte e a fallimento. Il modello simula il percorso di un numero teoricamente infinito di soggetti lungo una delle cinque strategie terapeutiche considerate: il singolo paziente, una volta assegnato ad una delle opzioni alternative, attuerà un percorso che lo condurrà ad uno dei rami terminali (esiti), passando attraverso nodi probabilistici che rappresentano l'efficacia-inefficacia del trattamento scelto.

**Parametri di probabilità e loro stima dai dati di letteratura**

I parametri di probabilità necessari per alimentare l'albero decisionale sono stati ricavati in vario modo dalla letteratura disponibili-

le, secondo i criteri di seguito descritti. I valori di probabilità imposti al modello, espressi in termini percentuali per facilitarne la comprensione, sono riportati nella Tabella 1.

Dallo studio di Herbrecht e collaboratori abbiamo ricavato la probabilità di successo, di insuccesso e le mortalità associate alle strategie n. 4 e n. 5 del modello, relative al trattamento di 1° linea rispettivamente con AMB-d e con VOR.

Le probabilità di successo, insuccesso e di morte ipotizzate per le strategie n. 1, 2 e 3 del modello sono state, invece, stimate rielaborando i dati di 79 casi clinici, pubblicati in tre differenti lavori con dovizie di particolari per ogni soggetto, tanto da rendere possibile la costituzione di un unico pool di dati sui quali abbiamo potuto attuare adeguate valutazioni statistiche [16, 21, 22]. La casistica utilizzata per questa rielaborazione meta-analitica comprende tutti i soggetti per i quali abbiamo trovato pubblicati i dati individuali sul trattamento, sulle posologie di L-AMB e sugli esiti. La Tabella 2 riporta alcuni dati demografici del pool di soggetti considerati, la loro ripartizione in tre gruppi differenti in funzione della strategia utilizzata nella somministrazione di L-AMB e le percentuali degli esiti relativi a ciascun gruppo [24].

Ai fini del presente lavoro abbiamo utilizzato i dati relativi al sottogruppo di 16 pazienti trattati con L-AMB in 1° linea (strategie n. 1 e 2 del modello) e quelli relativi al sottogruppo di 60 pazienti trattati con L-AMB dopo insuccesso di un precedente trattamento con AMB-d (strategia n. 3 del modello).

Le probabilità di successo, insuccesso e di morte applicate alla strategia n. 2 del modello sono state ottenute utilizzando congiun-

Strategia	Somma dei Successi	Successi Totali	Successi Parziali	Totale Insuccessi	Morti
1 L-AMB 1° Linea senza rescue	56,3%	37,5%	18,8%	43,7%	25,0%
2 L-AMB 1° Linea + rescue con VOR	66,2%	44,2%	20,0%	33,8%	20,7%
3 L-AMB rescue dopo AMB-d 1° Linea	56,7%	36,7%	20,0%	43,3%	33,3%
4 AMB-d 1° Linea + rescue (Herbrecht)	31,6%	16,6%	15,0%	68,4%	42,1%
5 VOR 1° Linea + rescue (Herbrecht)	52,8%	20,9%	31,9%	47,2%	24,8%

**Tabella 1**

Percentuali di successi, insuccessi e morti associati alle cinque strategie del modello decisionale: percentuali ottenute direttamente o previa elaborazione di dati pubblicati in letteratura [16, 21, 22, 24]

tamente le probabilità applicate alla strategia n. 1 e quelle applicate alla strategia n. 5 per la parte di soggetti che in seconda linea si ipotizza vengano trattati con VOR.

### Stima dei costi

Il modello decisionale è stato quindi alimentato con opportuni valori di costo al fine di poter attuare l'analisi costo-efficacia nella prospettiva dell'ospedale.

Per ognuno dei percorsi terapeutici prefigurati dal modello decisionale abbiamo prima stimato le risorse consumate e quindi valorizzato tali risorse in valuta euro, fissando i costi ospedalieri dei farmaci e delle altre risorse sanitarie consumate ai valori del gennaio 2004.

Abbiamo considerato solo i costi differenziali sostenuti dall'ospedale nel gestire i pazienti affetti da aspergilloso invasiva secondo una delle cinque alternative strategiche.

Per ogni strategia e, quando possibile, per ogni percorso all'interno delle singole strategie, abbiamo stimato i costi del trattamento antimicotico di 1° linea e degli eventuali trattamenti di salvataggio o di associazione, includendo nella valutazione il costo ospedaliero di acquisto dei farmaci, il costo dei materiali necessari per la loro somministrazione endovenosa, il costo del lavoro infermieristico per la preparazione e somministrazione endovenosa oppure orale, e il costo delle reazioni avverse.

I parametri di consumo e di costo imposti al modello sono riportate rispettivamente nelle Tabelle 3 e 4.

Il costo d'acquisto dei farmaci è stato stimato calcolando il numero medio di unità farmaceutiche, flaconi o compresse, dei vari antimicotici utilizzati in un ciclo di terapia partendo dalle informazioni disponibili in letteratura.

Per le strategie n. 4 e n. 5 abbiamo potuto stimare solo un valore medio di unità farmaceutiche di VOR e di AMB-d comune per tutti i pazienti, perché il lavoro di Herbrecht e collaboratori, preso a riferimento, forniva unicamente l'informazione delle dosi cumulative medie utilizzate dai rispettivi gruppi [13].

Il costo medio/paziente dei farmaci antimicotici utilizzati nelle terapie di salvataggio relative alle strategie n. 4 e n. 5 è stato stimato in base alle frequenze dei vari schemi terapeutici riportati nel lavoro di Herbrecht, assumendo, per ciascun farmaco o combinazione di farmaci, una posologia media standard o quella usata nelle altre strategie del modello.

Per quanto riguarda, invece, le strategie n. 1, n. 2 e n. 3 disponendo dell'informazione sui consumi cumulativi dei singoli pazienti nelle varie fasi del ciclo terapeutico, abbiamo potuto stimare in modo differenziale il valore medio delle unità farmaceutiche consumate rispettivamente nel trattamento di 1° linea e nei trattamenti di salvataggio; le quantità di voriconazolo utiliz-

Gruppi trattamento	Tutti i pazienti trattati con L-AMB	Solo i pazienti trattati con L-AMB 1° linea	Pazienti trattati con L-AMB dopo AMB-d
N° valutati	79	16	60*
Sesso	M: 53 F: 26	M: 10 F: 6	M: 41 F: 19
Età:			
-media	36,67	35,75	36,26
-mediana	34,00	29,50	34,50
-range	4 - 74	4 - 72	7 - 74
Esiti:			
-morti	25 (31,65%)	4 (25,00%)	20 (33,33%)
-insuccessi	9 (11,39%)	3 (18,75%)	6 (10,00%)
-successi parziali	16 (20,25%)	3 (18,75%)	12 (20,00%)
-successi totali	29 (36,71%)	6 (37,50%)	22 (36,67%)

**Tabella 2**

*Sintesi dei principali dati demografici e degli esiti relativi al pool dei casi di aspergilloso invasiva descritti individualmente in letteratura e sottoposti a rielaborazione meta-analitica [24]*

*\*Sono stati considerati solo i 60 pazienti per i quali erano disponibili le dosi di AMB-d usate nella terapia di 1° linea, mentre sono stati scartati 3 pazienti dei quali non erano indicate le dosi*

*Costo-efficacia dell'amfotericina B liposomiale nella terapia dell'aspergillosi invasiva*

Descrizione del parametro di risorsa consumata	Valore base	Min	Max
Minuti lavoro per preparare e somministrare un flacone di AMB-d	8	7,2	8,8
Minuti lavoro per preparare e somministrare un flacone di VOR	5	4,5	5,5
Minuti lavoro per preparare e somministrare un flacone di L-AMB	10	9	11
Minuti lavoro per somministrare una compressa orale	2	1,8	2,2
Media flaconi/die/paziente di VOR 200mg	2,77	2,49	3,05
Media giorni di terapia con VOR per iv	14	12,6	15,4
Media compresse/die/paziente di VOR 200mg	2,08	1,87	2,29
Media giorni di terapia con VOR per os	63	56,7	69,3
Media flaconi AMB-d/ciclo/paziente per trattamenti 2° linea dopo VOR	1,9	1,71	2,09
Media flaconi L-AMB/ciclo/paziente per trattamenti 2° linea dopo VOR (Herbrecht)	5,7	5,13	6,27
Media compresse ITR/ciclo/paziente trattato in associazione con VOR iv	35,0	31,5	38,5
Media flaconi/die/paziente di AMB-d 50mg	1,36	1,22	1,5
Media giorni di terapia con AMB-d per iv	14	12,6	15,4
Media flaconi L-AMB/ciclo/paziente per trattamenti 2° linea dopo AMB-d (Herbrecht)	20,0	18,0	22,0
Media compresse ITR/ciclo/paziente trattato in associazione con AMB-d	126	113,4	138,6
Media flaconi L-AMB/ciclo/paziente deceduto durante o dopo terapia di 1° linea	15,2	13,68	16,72
Media flaconi L-AMB/ciclo/paziente con insuccesso dopo terapia di 1° linea	39,3	35,37	43,23
Media flaconi L-AMB/ciclo/paziente con successo parziale dopo terapia di 1° linea	34,3	30,87	37,73
Media flaconi L-AMB/ciclo/paziente con successo totale dopo terapia di 1° linea	46,8	42,12	51,48
Media flaconi L-AMB/ciclo/paziente deceduto durante o dopo terapia rescue da insuccesso con AMB-d	24,9	22,41	27,39
Media flaconi AMB-d/ciclo 1° linea/paziente deceduto durante o dopo terapia rescue con L-AMB	11,4	10,26	12,54
Media flaconi L-AMB/ciclo/paziente con insuccesso dopo terapia rescue da insuccesso con AMB-d	34,0	30,6	37,4
Media flaconi AMB-d/ciclo 1° linea/paziente con insuccesso dopo terapia rescue con L-AMB	8,7	7,83	9,57
Media flaconi L-AMB/ciclo/paziente con successo parziale dopo terapia rescue da insuccesso con AMB-d	46,5	41,85	51,15
Media flaconi AMB-d/ciclo 1° linea/paziente con successo parziale dopo terapia rescue con L-AMB	8,2	7,38	9,02
Media flaconi L-AMB/ciclo/paziente con successo totale dopo terapia rescue da insuccesso con AMB-d	41,5	37,35	45,65
Media flaconi AMB-d/ciclo 1° linea/paziente con successo totale dopo terapia rescue con L-AMB	10,9	9,81	11,99

**Tabella 3**

*Valori base e range dei parametri relativi alle risorse consumate per il trattamento antimicotico, come assunti nel modello decisionale. I valori minimi e massimi del range sono utilizzati nell'analisi di sensibilità*

zate nelle terapie di salvataggio previste dalla strategia n. 2 sono state desunte dalla strategia n. 5. [16, 21, 22, 24].

Il costo medio/paziente indotto dalle reazioni avverse è stato stimato rispettivamente per i trattamenti di 1° linea con VOR, AMB-d e L-AMB, assumendo che le reazioni avverse ai trattamenti di 2° linea non comportassero significativi aumenti dei costi. Pertanto il costo medio delle reazioni avverse attribuito alle strategie n. 1 e n. 2 è quello stimato per L-AMB, il costo medio delle reazioni avverse attribuito alle strategie n. 3 e n. 4 è quello stimato per AMB-d e il costo medio delle reazioni avverse attribuito alla strategia n. 5 è quello stimato per VOR.

La stima dei costi delle reazioni avverse è stata attuata a partire dall'analisi delle incidenze percentuali delle più importanti e frequenti reazioni avverse osservate in almeno due grandi trial clinici per ognuno dei tre prodotti considerati. Abbiamo utilizzato le distribuzioni percentuali delle reazioni avverse riportate in Tabella 5. Per ognuna delle reazioni avverse abbiamo stimato un costo indotto a livello ospedaliero, considerando il maggior consumo di assistenza medica e infermieristica, di farmaci, di esami, di giornate di degenza in corsia e in unità di terapia intensiva, e anche il numero di dialisi necessarie in caso di grave insufficienza renale. Il costo medio delle rea-

zioni avverse per paziente è stato quindi ricavato dalla sommatoria dei costi indotti dalle singole reazioni avverse ponderati per le relative incidenze.

Il costo medio delle reazioni avverse così ottenuto è certamente impreciso e probabilmente sottostimato, ma di questo abbiamo tenuto conto nell'effettuare l'analisi di sensibilità.

#### Tasso di sconto

Poiché il trattamento antimicotico dell'aspergillosi invasiva si esaurisce entro pochi mesi, non abbiamo applicato alcun tasso di sconto, né ai costi né ai benefici.

#### Analisi di sensibilità

Abbiamo effettuato una estensiva analisi di sensibilità ad una via su tutte le variabili di probabilità, di consumo e di costo del modello, simulando le conseguenze sulla stima del rapporto costo-efficacia indotte da una variazione di ciascun parametro entro il range indicato nelle Tabelle 3 e 4.

Per tutti i parametri, ad eccezione dei costi delle reazioni avverse, il range di variazione simulato nel modello è stato del  $\pm 10\%$  rispetto al valore basale; il range di variazione delle reazioni avverse è stato invece del  $\pm 50\%$ .

Descrizione del parametro di costo	Valore base (in euro)	Min (in euro)	Max (in euro)
Costo ospedaliero acquisto di un flacone AMB-d 50mg	5,81	5,23	6,39
Costo ospedaliero acquisto di un flacone L-AMB 50mg	148,28	133,45	163,11
Costo ospedaliero acquisto di un flacone VOR 200mg	124,55	112,09	137,01
Costo ospedaliero acquisto di una compressa VOR 200mg	41,85	37,67	46,04
Costo ospedaliero acquisto di una compressa ITR 200mg	1,18	1,06	1,3
Costo materiali per singola somministrazione iv di antimicotico	1,25	1,12	1,37
Costo/minuto del lavoro di un infermiere	0,5	0,45	0,55
Costo medio/paziente delle reazioni avverse a AMB-d	2392	1196	3588
Costo medio/paziente delle reazioni avverse a L-AMB	1243	622	1865
Costo medio/paziente delle reazioni avverse a VOR	1124	562	1686

**Tabella 4**

Valori base e range dei parametri di costo assunti nel modello decisionale. I valori minimi e massimi del range sono utilizzati nell'analisi di sensibilità [Fonte IMS, dati IMFO novembre 2003]

Reazione avversa	% Soggetti con reazioni avverse		
	VOR <sup>o</sup> (n=609)	L-AMB*(n=765)	AMB-d§(n=529)
Disturbi visivi	29,23	0,39	1,51
Disturbi visivi gravi	0,33	0,00	0,00
Febbre	0,99	7,58	37,05
Febbre elevata	0,00	3,14	13,23
Brividi	9,36	33,33	47,83
Brividi di forte intensità	0,00	4,58	27,79
Nausea	6,40	18,69	16,82
Nausea grave	0,00	1,57	4,73
Vomito	0,00	6,80	15,31
Vomito grave	0,00	0,52	3,59
Altri disturbi del tratto digestivo	0,66	0,00	0,19
Cefalea	0,00	3,66	5,48
Vasodilatazione cutanea, arrossamento	2,30	8,37	0,38
Ipossia	0,00	0,13	4,16
Cianosi	0,00	0,26	0,00
Dispnea grave	0,49	6,93	5,48
Sudorazione	0,49	2,35	3,97
Ipotensione	0,16	1,57	5,29
Tachicardia	0,00	1,05	8,13
Ipertensione	0,00	1,05	7,37
Arresto cardiaco	0,16	0,00	0,00
Dolori addominali	0,16	1,57	0,53
Mal di schiena e fianchi	0,16	2,88	2,65
Dolori toracici	0,16	2,22	0,76
Rash cutanei gravi	2,79	0,39	1,13
Reazione anafilattoide	0,00	0,92	0,00
Allucinazioni	2,13	0,00	0,95
Eventi neurologici gravi	0,33	0,00	0,19
Ipopotassiemia	11,17	20,13	7,56
Ipomagnesiemia	10,67	18,43	16,82
Aumento fosfatasi alcalina	1,97	2,35	0,00
Iperglicemia	0,00	0,00	0,00
Altri eventi metabolici gravi	0,66	0,00	0,38
Funzionalità epatica alterata	6,08	4,44	0,00
Bilirubinemia	11,99	15,95	5,48
Danno epatico grave	1,15	7,97	13,99
Eventi ematologici gravi	0,33	0,00	0,19
Aumento creatinina	4,76	16,21	32,70
Danno renale grave con dialisi	2,43	8,27	16,68

**Tabella 5**  
 Incidenza delle reazioni avverse al trattamento con voriconazolo (VOR), amfotericina B liposomiale (L-AMB) e amfotericina B desossicolato (AMB-d): media di 2 casistiche per ogni prodotto [13, 25, 26]

<sup>o</sup> Media delle incidenze descritte in Herbrecht et al.[13] e in Walsh et al.[25]  
<sup>\*</sup> Media delle incidenze descritte in Walsh et al.[25] e in Walsh et al.[26]  
<sup>§</sup> Media delle incidenze descritte in Herbrecht et al.[13] e in Walsh et al.[26]



Strategia	Costo Medio/Paziente (in euro)	
	Acquisto Farmaco	Totale Terapia
4 AMB-d 1° linea + rescue (Herbrecht)	3.225	6.157
1 L-AMB 1° linea senza rescue	5.212	6.675
3 L-AMB rescue dopo AMB-d 1° linea	5.430	8.103
2 L-AMB 1° linea + rescue con VOR	6.860	8.391
5 VOR 1° linea + rescue (Herbrecht)	11.212	12.942

**Tabella 6**  
Costo medio/paziente per acquisto farmaco e costo medio/paziente per terapia antimicotica stimati dal modello decisionale per le 5 strategie analizzate, ordinate per valore crescente dei costi d'acquisto dei farmaci antimicotici

## Software

Il modello decisionale e l'analisi costo-efficacia sono stati realizzati mediante il software DATA 3.5 (TreeAge, USA).

## RISULTATI

### Costo dei farmaci e costo globale delle terapie antimicotiche

La Tabella 6 riporta il costo medio/paziente, che l'ospedale dovrebbe sostenere per acquistare i farmaci antimicotici e per effettuare la terapia antimicotica (costo dei farmaci + costi del trattamento, compreso il costo delle reazioni avverse) di un intero ciclo terapeutico secondo le cinque strategie previste dall'albero decisionale.

La strategia che induce minore spesa farmaceutica e minor costo totale di terapia è quella che prevede l'uso di AMB-d come farmaco di 1° linea (strategia n. 4), mentre la strategia che induce la spesa farmaceutica più elevata e costi di terapia più elevati è la n. 5, che prevede il trattamento iniziale con VOR per via endovenosa, seguito da un prolungato trattamento orale con lo stesso farmaco. Costi intermedi per l'acquisto dei farmaci e per gestire la terapia antimicotica sono indotti dalle altre tre strategie, nelle quali si fa uso di L-AMB come farmaco di 1° linea o come farmaco di salvataggio.

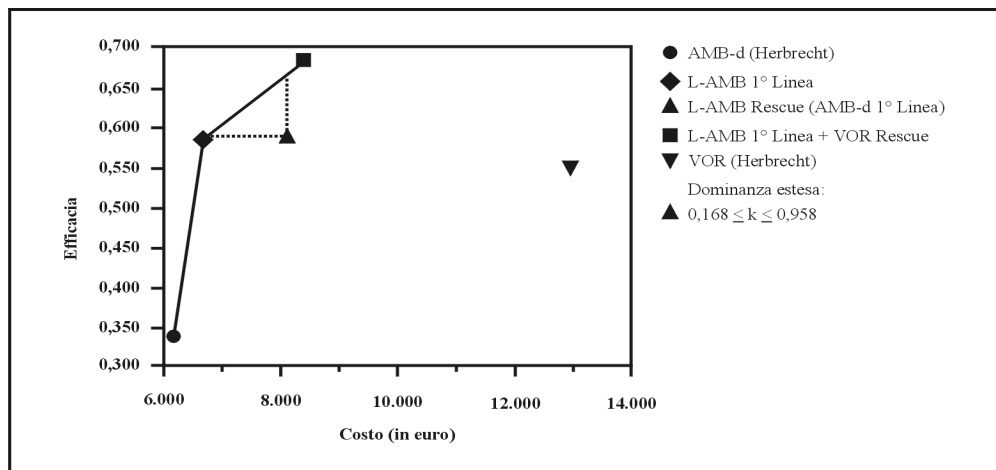
Il peso relativo delle terapie di salvataggio sulla formazione del costo totale varia nelle diverse strategie ipotizzate: è molto alto per la strategia n. 3 e n. 4 per l'elevata frequenza di tali terapie e l'uso di farmaci ad alto costo, mentre al contrario è relativamente minore per le strategie n. 2 e n. 5, ed è nullo per la strategia n. 1.

Strategia	Costo/paziente	Costo Marginale	Efficacia (P succ)	Efficacia Marginale	Rapporto C-E	C-E Marginale
4 AMB-d (Herbrecht)	6.157	-	0,316	-	19.484	-
1 L-AMB 1° linea	6.675	518	0,563	0,247	11.866	2.101
3 L-AMB Rescue (AMB-d 1° linea)	8.103	1.428	0,567	0,004	14.298	339.958
2 L-AMB 1° linea + VOR Rescue	8.391	288	0,662	0,096	12.672	3.021
5 VOR (Herbrecht)	12.942	4.551	0,528	-0,134	24.511	(Dominata)
<b>Dopo esclusione delle strategie dominate</b>						
4 AMB-d (Herbrecht)	6.157	-	0,316	-	19.484	-
1 L-AMB 1° linea	6.675	518	0,563	0,247	11.866	2.101
2 L-AMB 1° linea + VOR Rescue	8.391	1.716	0,662	0,100	12.672	17.215

## Tabella 7

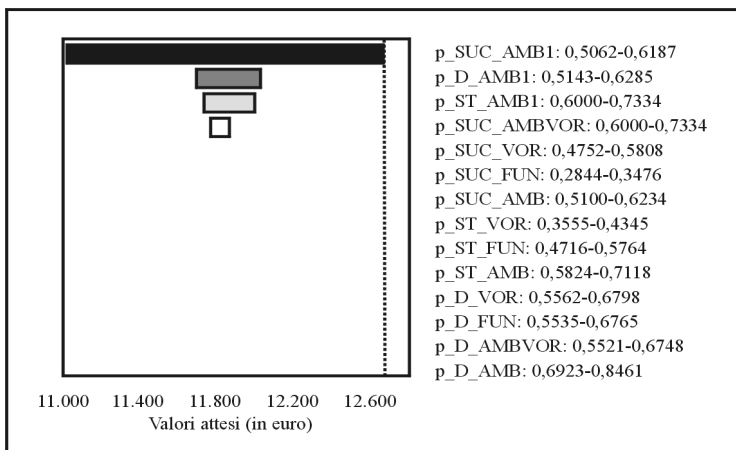
Risultati dell'analisi costo-efficacia attuata con il modello proposto alimentato con i valori basali dei singoli parametri (scenario di base): analisi della dominanza standard ed estesa (i costi sono espressi in euro)

**Figura 2**  
Rappresentazione grafica dell'analisi costo-efficacia attuata con il modello decisionale proposto alimentato con i valori basali dei singoli parametri (scenario di base)

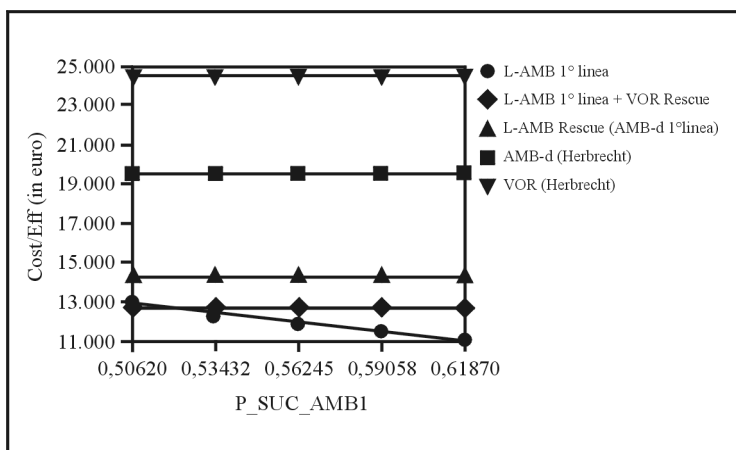


La classificazione delle cinque alternative strategiche per ordine crescente di costo non varia, sia che si considerino solo i costi d'acquisto dei farmaci antimicotici, sia che si considerino i costi totali della terapia antimicotica,

come definiti nel modello. All'interno della singola strategia, l'incremento del costo di terapia rispetto al solo costo d'acquisto dei farmaci è prevalentemente dovuto al costo delle reazioni avverse. Tale incremento è maggiore qualora venga utilizzato AMB-d, al quale sono associate più alte incidenze di reazioni avverse, spesso gravi e ad alto impatto economico per l'ospedale.



**Figura 3**  
"Diagramma tornado" dei risultati dell'analisi di sensibilità ad una via attuata sui parametri di probabilità del modello. In legenda vengono riportate le sigle dei singoli parametri di probabilità, per la descrizione dei quali si rimanda alla Figura 1



**Figura 4**  
Analisi di sensibilità ad una via attuata per valutare l'effetto indotto dalla variazione della probabilità di successo della strategia n. 1 (p\_SUC\_AMB1) sul valore del rapporto costo-efficacia delle 5 strategie

### Analisi costo-efficacia incrementale

Le cinque alternative strategiche previste dal modello considerano probabilità di successo terapeutico significativamente differenti. Pertanto, non è corretto decidere quale sia la strategia più conveniente basando la scelta unicamente sul criterio del costo di produzione minore, sebbene questo criterio possa apparire allettante per l'ospedale grazie all'apparente riduzione dei costi farmaceutici e assistenziali che la sua adozione comporterebbe. Quando strategie confrontabili producono risultati qualitativamente simili, ma quantitativamente differenti, la tecnica decisionale ritenuta tecnicamente corretta sul piano dell'efficienza allocativa delle risorse è quella dell'analisi costo-efficacia incrementale.

In Tabella 7 e Figura 2 sono riportati i risultati dell'analisi costo-efficacia attuata in base al modello decisionale proposto con i parametri fissati al valore base.

Nella Tabella 7 le cinque strategie considerate nel modello decisionale sono elencate in ordine di costi crescenti di terapia. Per ogni strategia vengono riportati, accanto al costo e al livello di efficacia, il costo marginale e l'efficacia marginale (incremento di costo o di efficacia nel passare da una strategia meno costosa a quella contigua più costosa), il rapporto costo-efficacia e il rapporto costo-efficacia marginale.

La strategia n. 5, consistente nella somministrazione di VOR come farmaco di 1° linea,

con un ciclo iniziale per via endovenosa seguito da un successivo trattamento orale prolungato ed eventuale terapia di salvataggio, oltre ad essere la più costosa in assoluto, risulta anche meno efficace della strategia contigua n. 2 che la precede nella Tabella 7 (L-AMB come farmaco di 1° linea seguito da VOR nei casi di salvataggio): si trova, pertanto, nella condizione di essere “dominata” e di dover essere scartata come non conveniente.

La strategia n. 3, consistente nell'utilizzare L-AMB come farmaco di salvataggio dopo il fallimento della terapia di 1° linea attuata con AMB-d, risulta dominata da una combinazione delle strategie n.1 (L-AMB usato come farmaco di 1° linea senza altre terapie di salvataggio) e n. 2 (L-AMB + VOR come salvataggio), con un coefficiente di iniquità compreso tra 0,168 e 0,958 (vedi Figura 2). In altri termini, quando in una popolazione di 1.000 pazienti la strategia n. 2 venisse applicata in un numero di soggetti variabile tra 168 e 958 e la strategia n. 1 venisse applicata nei restanti soggetti che mancano alla somma totale di 1.000, si realizzerebbe una condizione di “dominanza estesa” sulla strategia n. 3. Pertanto, secondo lo scenario base del modello, utilizzare L-AMB come farmaco di 2° linea dopo AMB-d penalizzerebbe teoricamente 790 pazienti (cioè 958-168) che, a parità di risorse, potrebbero godere maggiori benefici dall'applicazione della strategia n. 2 (L-AMB 1° linea + VOR), maggiormente efficace.

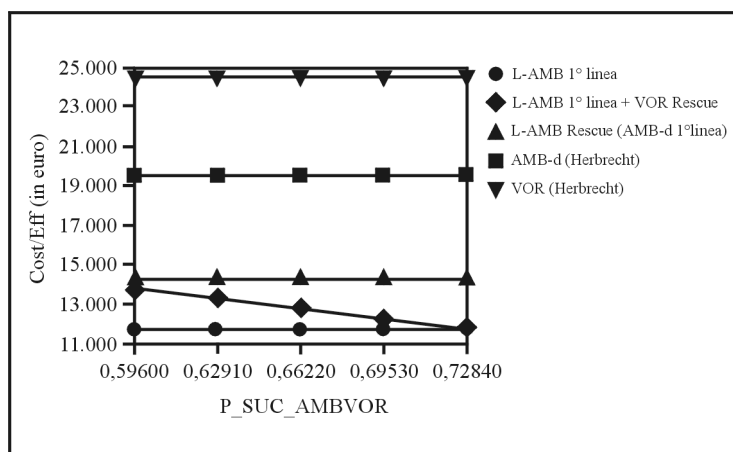
Dopo aver scartato le alternative “dominate”, sopravvivono tre strategie, nessuna delle quali risulta essere dominata o dominante sulle altre (vedi Tabella 7). Delle tre alternative, la strategia n. 4 (uso di AMB-d come farmaco di 1° linea) è quella con il rapporto costo-efficacia più elevato e con il minor livello di efficacia terapeutica, mentre la strategia n. 1 (L-AMB come farmaco di 1° linea da solo) è quella con il rapporto costo-efficacia più basso e un livello di efficacia intermedio, ma più elevato della precedente. Da questo risultato si ricava che è possibile migliorare l'efficienza allocativa delle risorse, quando si sostituisca la strategia n. 4 con la strategia n. 1 e vi sia la disponibilità a spendere 2.101 euro in più per ogni successo terapeutico aggiuntivo ottenibile.

Infine, qualora sia prioritario ottenere la massima efficacia possibile, si dovrebbe scegliere la strategia n. 2 (iniziale L-AMB + VOR come salvataggio), purché vi sia la disponibilità a spendere 17.215 euro in più per un successo aggiuntivo, rispetto alla precedente soluzione.

## ANALISI DI SENSIBILITÀ

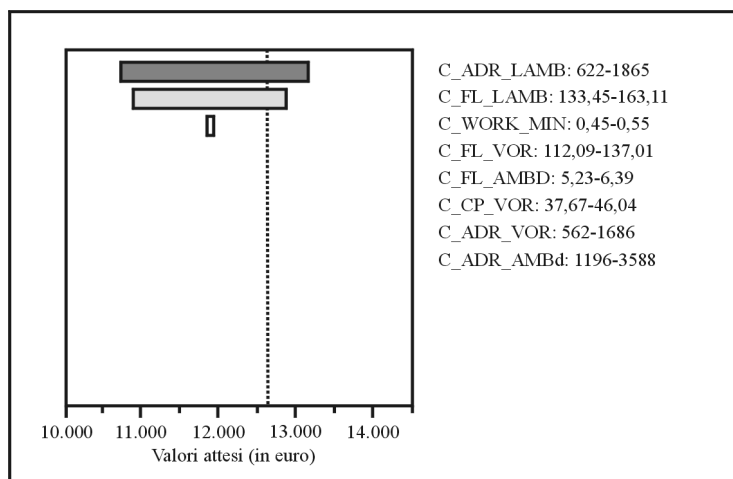
La Figura 3 riporta sotto forma di “diagramma tornado” il risultato delle analisi di sensibi-

lità ad una via effettuate sui singoli parametri di probabilità del modello. Un “diagramma tornado” sintetizza in una sola figura i risultati di molteplici analisi di sensibilità ad una via, ottenute facendo variare, uno alla volta, i singoli parametri del modello entro range prefissati. Le barre orizzontali relative a ciascun parametro indicano l'escursione del valore atteso del modello (nel caso in esame è il rapporto costo-efficacia della strategia più conveniente) al variare del parametro entro il range stabilito.



**Figura 5**

Analisi di sensibilità ad una via attuata per valutare l'effetto indotto dalla variazione della probabilità di successo della strategia n. 2 ( $p_{SUC\_AMBVOR}$ ) sul valore del rapporto costo-efficacia delle 5 strategie

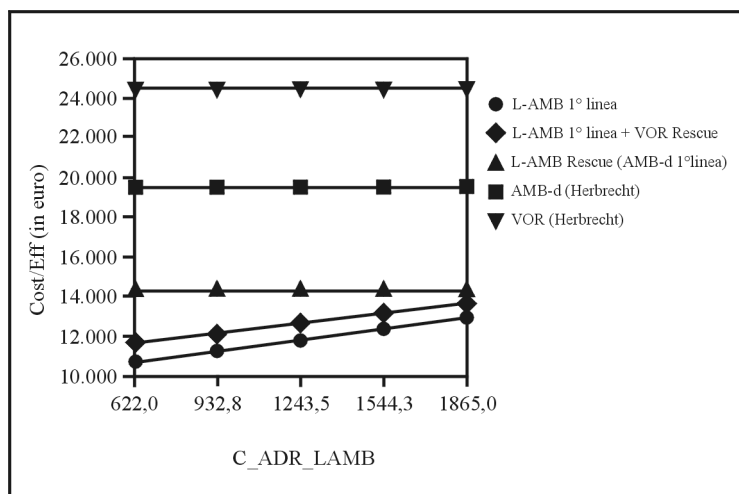


### Legenda

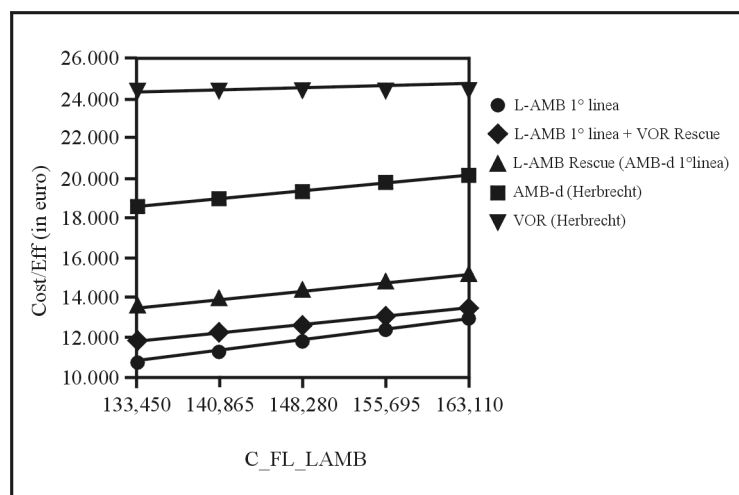
*C\_ADR\_LAMB: costo medio/paziente delle reazioni avverse ad amfotericina B liposomiale; C\_ADR\_AMBd: costo medio/paziente delle reazioni avverse ad amfotericina B desossicolato; C\_ADR\_VOR: costo medio/paziente delle reazioni avverse a voriconazolo; C\_FL\_LAMB: costo ospedaliero acquisto di un flacone di amfotericina B liposomiale; C\_FL\_AMBD: costo ospedaliero acquisto di un flacone di amfotericina B desossicolato; C\_FL\_VOR: costo ospedaliero acquisto di un flacone di voriconazolo; C\_CP\_VOR: costo ospedaliero acquisto di una compressa di voriconazolo; C\_WORK\_MIN: costo di un minuto di lavoro del personale infermieristico*

**Figura 6**

“Diagramma tornado” dei risultati dell'analisi di sensibilità ad una via attuata sui parametri di costo del modello



**Figura 7**  
Analisi di sensibilità ad una via attuata per valutare l'effetto indotto dalla variazione del costo medio/paziente delle reazioni avverse a L-AMB ( $C_{ADR\_LAMB}$ ) sul valore del rapporto costo-efficacia delle 5 strategie



**Figura 8**  
Analisi di sensibilità ad una via attuata per valutare l'effetto indotto dalla variazione del costo di acquisto di un flacone di L-AMB ( $C_{FL\_LAMB}$ ) sul valore del rapporto costo-efficacia delle 5 strategie

Il diagramma è chiamato “tornado” perché ordina le variabili considerate in ordine decrescente di influenza, facendo assumere la forma tipica di un tornado. Una linea verticale tratteggiata indica la soluzione basale di riferimento, ovvero il valore del rapporto costo-efficacia della strategia più conveniente. I soli parametri di probabilità, la cui variazione entro  $\pm 10\%$  del valore basale ha un impatto sensibile sull'esito dell'analisi costo-efficacia, sono la probabilità di successo della strategia n. 1 ( $p_{SUC\_AMB1}$ ) e la probabilità di successo della strategia n. 2 ( $p_{SUC\_AMB\_VOR}$ ).

La riduzione della probabilità di successo della strategia n. 1 (solo trattamento con L-AMB di 1° linea) dal 56% al 51% comporta un aumento del suo rapporto costo-efficacia tale da far

passare in secondo ordine la sua convenienza, retrocedendola dopo la strategia n. 2 (L-AMB 1° linea + VOR come salvataggio) (Figura 4).

Simmetricamente, l'aumento della probabilità di successo della strategia n. 2 dal 66% al 72% comporta una riduzione del suo rapporto costo-efficacia tale da renderla più conveniente rispetto all'alternativa n. 1 (Figura 5).

La Figura 6 riporta sotto forma di “diagramma tornado” il risultato delle analisi di sensibilità ad una via effettuate sui singoli parametri di costo. I soli parametri di costo la cui variazione entro i limiti simulati nel modello ha un impatto significativo sull'esito dell'analisi costo-efficacia sono il costo medio/paziente delle reazioni avverse a L-AMB e il costo d'acquisto di un flacone di L-AMB.

La Figura 7 evidenzia che la variazione entro  $\pm 50\%$  del valore basale stimato per il costo medio/paziente delle reazioni avverse a L-AMB produce una sensibile variazione del rapporto costo-efficacia delle due strategie che prevedono l'utilizzo di L-AMB come farmaco di 1° linea (n. 1 e n. 2), senza tuttavia modificare l'ordine relativo secondo cui si dispongono i valori dei rapporti costo-efficacia delle cinque alternative stimate con lo scenario base. Il rapporto costo-efficacia della strategia n. 3 non subisce variazioni al variare del costo delle reazioni avverse a L-AMB perché nel modello abbiamo ipotizzato che il costo delle reazioni avverse a questo farmaco usato in 2° linea potesse essere interamente compreso nel ben maggiore costo delle reazioni avverse a AMB-d, usato come farmaco di 1° linea.

La variazione del costo d'acquisto di un flacone di L-AMB comporta un sensibile mutamento dei costi e della costo-efficacia delle strategie in cui si utilizza questo farmaco in 1° e 2° linea, senza tuttavia sovvertire l'ordine relativo della costo-efficacia delle cinque strategie ottenuto con l'analisi basale (Figura 8).

## DISCUSSIONE

Abbiamo condotto un'analisi costo-efficacia per stabilire quale sia la strategia terapeutica più conveniente per l'ospedale che ha in cura i pazienti affetti da aspergillosi invasiva. Mediante un modello decisionale ad albero abbiamo confrontato cinque differenti alternative, due delle quali consistono nell'utilizzo dell'amfotericina B liposomiale (L-AMB) come farmaco di 1° linea, altre due nell'utilizzo dell'amfotericina B desossicolato (AMB-d) come antimicotico di 1° linea e la quinta nell'utilizzo di voriconazolo, inizialmente per via endovenosa e quindi per via orale, come far-

maco di 1° linea. Tutte le strategie, tranne la n. 1, prevedono una terapia di salvataggio in caso di fallimento della terapia di 1° linea.

L'analisi costo-efficacia ha dimostrato che in Italia la strategia terapeutica più conveniente per l'ospedale sarebbe quella di utilizzare la sola L-AMB senza alcuna successiva terapia di salvataggio. Infatti, dati di letteratura indicano che la somministrazione di L-AMB come antimicotico di 1° linea nella terapia dell'aspergillosi invasiva consente di ottenere una percentuale di successi di circa il 60% [7, 9]. Nel presente lavoro abbiamo assunto un tasso di successi del 56%, desunto da una casistica pubblicata su diversi lavori e da noi rielaborata per la costruzione del modello qui utilizzato [24]. In base al modello, questa semplice strategia terapeutica comporta un costo medio di terapia ospedaliera per paziente di 6.675 euro, con un rapporto costo-efficacia di 11.866 euro per successo.

Questa alternativa è più costosa, ma anche più efficace di quella che prevede l'utilizzo di AMB-d come farmaco di 1° linea seguito da altri antimicotici come terapia di salvataggio, secondo i dati pubblicati da Herbrecht e collaboratori [13]. L'incremento di efficacia è di circa il 25%, mentre l'incremento dei costi è di soli 518 euro: pertanto, scegliendo di utilizzare la sola L-AMB invece di AMB-d con eventuale terapia di salvataggio, il costo aggiuntivo per ottenere l'incremento di un successo è di soli 2.101 euro, un costo molto basso considerando la gravità della malattia e l'alto tasso di mortalità ad essa associata.

D'altra parte somministrare unicamente L-AMB sarebbe una strategia meno efficace della somministrazione di L-AMB come farmaco di 1° linea, con l'eventuale somministrazione di voriconazolo come terapia di salvataggio. Abbiamo stimato che il tasso di successi con quest'ultima strategia potrebbe arrivare ad oltre il 66% dei casi, con un incremento di costi di 1.716 euro. Tuttavia ammonterebbe a 17.215 euro il valore del rapporto costo-efficacia marginale di questa strategia rispetto a quella basata sulla sola somministrazione di L-AMB.

L'analisi di sensibilità ha dimostrato che la strategia L-AMB + eventuale VOR potrebbe diventare più conveniente del solo L-AMB qualora la percentuale di successi associata a quest'ultima diminuisse di 4-5 punti o quella associata alla sequenza L-AMB + VOR aumentasse di 5-6 punti. Occorre notare come, ovviamente, non sia proponibile, per motivi etici, la strategia che non preveda di somministrare alcun antimicotico in caso di fallimento del farmaco di 1° linea. Pertanto, quella che all'esame dei risultati della nostra analisi costo-efficacia appare la strategia più conveniente, di fatto vive solo a livello teorico, mentre la strategia

che si dovrebbe proporre come ottimale a livello pratico è quella che utilizza L-AMB come farmaco di 1° linea e VOR nei casi che necessitano di terapia di salvataggio.

L'analisi costo-efficacia ha, inoltre, dimostrato che la strategia n. 5, basata sull'utilizzo di voriconazolo come farmaco di 1° linea ed eventuale terapia di salvataggio con altri antimicotici, sia da scartare perché, oltre ad essere la più costosa in assoluto, sarebbe anche meno efficace del solo trattamento con L-AMB o della sequenza L-AMB + VOR. Si deve notare che l'elevato costo di questa strategia dipende sia dal rilevante costo d'acquisto del voriconazolo per uso endovenoso e per uso orale, sia, soprattutto, dalla lunga durata della fase di trattamento orale.

Il trattamento con amfotericina B liposomiale in 1° linea risulta, invece, rapidamente efficace in una percentuale di casi comparabile o addirittura superiore a quella osservata con voriconazolo. Pertanto, sebbene il costo d'acquisto di L-AMB sia elevato, il costo per ciclo di terapia risulta inferiore e il rapporto costo-efficacia più conveniente rispetto alla strategia basata sull'uso di voriconazolo.

Secondo i risultati dell'analisi costo-efficacia da noi effettuata, il voriconazolo, nei pazienti affetti da aspergillosi invasiva, dovrebbe essere utilizzato solo come farmaco di salvataggio, mentre l'amfotericina B liposomiale dovrebbe essere usata come farmaco di 1° linea.

Questa conclusione è innovativa rispetto alle attuali linee guida IDSA sull'aspergillosi invasiva e contrasta anche con l'opinione corrente, fortemente influenzata dai risultati dello studio di Herbrecht, che considera conveniente usare il voriconazolo come farmaco di 1° linea [3, 13].

Secondo le nostre valutazioni, utilizzare AMB-d come farmaco di 1° linea ha il solo vantaggio di indurre una spesa farmaceutica inferiore. Si tratta di un vantaggio puramente economico che costa però elevati sacrifici in numero di insuccessi non evitati e in numero di reazioni avverse gravi indotte. La percentuale di successi terapeutici ottenibili con AMB-d in 1° linea non raggiunge il 40%, mentre con L-AMB o con VOR come farmaci di 1° linea la percentuale di successi supera il 50% e, con la loro associazione in sequenza, si stima che possa raggiungere anche il 70%.

Il costo medio/paziente per reazioni avverse indotte da AMB-d è quasi due volte quello che abbiamo stimato per l'amfotericina B liposomiale e circa 2,5 volte quello stimato per il voriconazolo. Si noti che le nostre stime dei costi delle reazioni avverse ad AMB-d sono molto conservative e sensibilmente inferiori rispetto a quelle di altri autori [4, 5].

I rapporti costo-efficacia marginali delle strategie più efficaci rispetto ad AMB-d rientrano entro i limiti accettabili e compatibili con la disponibilità a pagare delle società più ricche come la nostra.

Pertanto, vi sono oggi sufficienti motivazioni etiche ed economiche per prendere in considerazione la sostituzione della tradizionale amfotericina B desossicolata con l'innovativa formulazione amfotericina B liposomiale, meglio tollerata e più efficace nelle aspergillosi invasive.

Inoltre, sotto il profilo farmacoeconomico, l'amfotericina B liposomiale dovrebbe essere utilizzata come farmaco di 1° linea nel trattamento dell'aspergillosi invasiva, mentre la terapia sequenziale iv/os con voriconazolo, oggi considerata uno standard di riferimento, dovrebbe essere utilizzata solo come terapia di salvataggio. I risultati della presente analisi costo-efficacia possono essere considerati "robusti" e le indicazioni che ne possiamo trarre non sono sostanzialmente modificate da variazioni dei parametri del modello entro limiti ragionevoli.

## BIBLIOGRAFIA

1. Denning DW. *Invasive aspergillosis*. Clin Infect Dis 26: 781-803, 1998.
2. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, et al. *Invasive aspergillosis: disease spectrum, treatment practices, and outcomes*. Medicine (Baltimore) 79: 250-260, 2000.
3. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. *Practice guidelines for diseases caused by Aspergillus*. Clin Infect Dis 30: 696-709, 2000.
4. Wingard JR, Kubilis P, Lee L, et al. *Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis*. Clin Infect Dis 29: 1402-1407, 1999.
5. Bates DW, Su L, Yu DT, et al. *Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy*. Clin Infect Dis 32: 686-693, 2001.
6. Denning DW. *Treatment of invasive aspergillosis*. J Infection 28 (Suppl.): 25-33, 1994.
7. Tollemar J, Ringdén O. *Lipid formulations of amphotericin B: less toxicity but at what economic costs?* Drug Safety 13: 207-218, 1995.
8. Tiphine M, Letscher-Bru V, Herbrecht R. *Amphotericin B and its new formulations: pharmacologic characteristics, clinical efficacy, and tolerability*. Transpl Infect Dis 1: 273-283, 1999.
9. Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, et al. *Amphotericin B: time for a new "Gold Standard"*. Clin Infect Dis 37: 415-425, 2003.
10. Walsh TJ, Goodman JL, Pappas P, et al. *Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients infected with Aspergillus species and other filamentous fungi: maximum tolerated dose study*. Antimicrob Agent Chemother 45: 3487-3496, 2001.
11. Espinel-Ingroff A. *In vitro fungicidal activities of voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against opportunistic moniliaceous and dematiaceous fungi*. J Clin Microb 39: 954-958, 2001.
12. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. *Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis*. Clin Infect Dis 34: 563-571, 2002.
13. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. *Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis*. N Engl J Med 347: 408-415, 2002.
14. Tollemar J, Ringdén O, Tydén G. *Liposomal amphotericin B (AmBisome) treatment in solid organ and bone marrow transplant recipients: efficacy and safety evaluation*. Clin Transplant 4:167-175, 1990.
15. Ringdén O, Meunier F, Tollemar J, et al. *Efficacy of amphotericin B encapsulated in liposomes (AmBisome) in the treatment of invasive fungal infections in immunocompromised patients*. J Antimicrob Chemother 28 (Suppl. B):73-82, 1991.
16. Chopra R, Blair S, Strang J, et al. *Liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of fungal infections in neutropenic patients*. J Antimicrob Chemother 28 (Suppl. B): 93-104, 1991.

17. Chopra R, Fielding A, Goldstone AH, et al. *Successful Treatment of Fungal Infections in Neutropenic Patients with liposomal amphotericin (AmBisome)-A Report on 40 Cases from a Single Centre*. *Leuk Lymphoma* 7 (Suppl.): 73-77, 1992.
18. Berenguer I, Munos P, Fernandez-Baca V, et al. *Treatment of deep fungal infections with AmBisome (abstract n. 68)*. *Trends in invasive fungal infections II*. 1993 Sept. 2-4; Manchester, UK.
19. Hodd J, Balfour A, Richardson M, et al. *Invasive aspergillosis in cardiac transplant recipients (abstract n. 66)*. *Trends in invasive fungal infections II*. 1993 Sept. 2-4; Manchester, UK.
20. Ringdén O, Tollemar J. *Liposomal amphotericin B (AmBisome) treatment of invasive fungal infections in immunocompromised children*. *Mycoses* 36:187-192, 1993.
21. Mills W, Chopra R, Linch DC, et al. *Liposomal amphotericin B in the treatment of fungal infections in neutropenic patients: a single-centre experience of 133 episodes in 116 patients*. *Br J Haematol* 86:754-760, 1994.
22. Ng TTC, Denning DW. *Liposomal amphotericin B (AmBisome) therapy in invasive fungal infections. Evaluation of United Kingdom Compassionate Use Data*. *Arch. Intern. Med.* 155:1093-1098, 1995.
23. Leenders ACAP, Daenen S, Jansen RLH, et al. *Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections*. *Br J of Haematol* 1998.
24. Eandi M. *Meta-analisi dell'efficacia terapeutica dell'amfotericina B liposomiale (AmBisome) come farmaco di 1° linea o di 2° linea nel trattamento dell'aspergillosi invasiva*. Dati personali in pubblicazione, 2004.
25. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. *Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever*. *N Eng J Med* 346: 225-234, 2002.
26. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. *Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia*. *N Engl J Med* 340: 764-771, 1999.