



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA E SAÚDE**



SÓSTENES MISTRO

**FARMACOECONOMIA DA ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL. DA
TERAPIA ANTIFÚNGICA À LEISHMANIOSE**

TESE DE DOUTORADO

Salvador
2016

M678

Mistro, Sóstenes

Farmacoeconomia da Anfotericina B Lipossomal: da terapia antifúngica à leishmaniose. / Sóstenes Mistro. -- Salvador, 2016.
70 f. : il

Orientador: Roberto Badaró.

Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde) -- Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina, 2016.

1. Farmacoeconomia. 2. Anfotericina B lipossomal. 3. Infecções fúngicas. 4. Leishmaniose. 5. Custo-efetividade. I. Universidade Federal da Bahia. II. Título.

CDU:615.33
616-037

SÓSTENES MISTRO

**FARMACOECONOMIA DA ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL. DA
TERAPIA ANTIFÚNGICA À LEISHMANIOSE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Medicina e Saúde.

Orientador: Prof^o. Dr^o Roberto José da Silva
Badaró

Salvador

2016

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Antônio Raimundo Pinto de Almeida

Prof. Dr. Carlos Maurício Cardeal Mendes

Profa. Dra. Luana Leandro Gois

Dr. Pablo de Moura Santos

Prof. Dr. Roberto José da Silva Badaró (Professor orientador)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho àqueles a quem devo a oportunidade de ter chegado aqui. Meus pais e minha irmã.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por tantas bênçãos que tem derramado sobre minha vida e pelas dificuldades que tem me ajudado a enfrentar e me feito crescer como ser humano.

Aos meus pais, Antônio Mistro e Damiana Mendes Mistro. Sem todos os seus esforços e abdições, essa jornada não seria possível.

A minha irmã, Lana Cristinee Mistro, meu grande suporte, minha melhor amiga, meu maior exemplo.

Ao meu orientador, Professor Roberto Badaró, por sua história profissional e científica que sempre me inspirou, e pelas portas que tem aberto para mim e meus colegas no mundo da ciência.

A minha esposa, Marianne Camargo, pela paciência e suporte incansável durante a execução da fase final deste trabalho.

Ao meu amigo, Prof. Márcio Galvão, pelo incentivo contínuo e por tudo que tem me ensinado ao longo desses nossos 15 anos de amizade e parceria profissional.

A minha amiga mais que especial, Farmacêutica Bartyra Leite, por sua contribuição única no meu desenvolvimento como pessoa e como profissional.

Às farmacêuticas Bárbara Gomes, Lígia Miranda e Lorena Rosa pela dedicação incessante e responsabilidade inigualável na elaboração e execução deste trabalho.

Aos meus alunos do curso de farmácia na UFBA em Vitória da Conquista, que têm sido incentivo constante para minha qualificação profissional.

EPIGRAMA

“A felicidade consiste em ações perfeitamente conformes à virtude, e entendemos por virtude não a virtude relativa, mas a virtude absoluta. Entendemos por virtude relativa a que diz respeito às coisas necessárias e por virtude absoluta a que tem por finalidade a beleza e a honestidade”

Aristóteles

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELAS	8
LISTA DE ABRVIATURAS E SIGLAS	9
ABSTRACT	10
RESUMO	11
1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVO DO PROJETO DE TESE	12
3 ARTIGO DE REVISÃO	13
ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL. EFICÁCIA, SEGURANÇA E FARMACOECONOMIA NAS INFECÇÕES FÚNGICAS E LEISHMANIOSES.	13
4.1 ARTIGO 1	26
COST-EFFECTIVENESS OF CASPOFUNGIN VERSUS LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B IN THE TREATMENT OF SYSTEMIC FUNGAL INFECTIONS: A SYSTEMATIC REVIEW OF ECONOMIC ANALYSES	26
4.2 ARTIGO 2	45
LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B DRUG ACCESS FOR THE TREATMENT OF LEISHMANIASIS IN BRAZIL	45
4.3 ARTIGO 3	49
ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS. UMA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	49

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELAS

ARTIGO DE REVISÃO

Figura 1. Representação das interações entre os estados de transição em um modelo de Markov.....	19
---	-----------

ARTIGO 1

Table 1. Search terms for the systematic review.....	31
Figure 1. Flow chart of the electronic search and quality assessment of the studies....	31
Table 2. Quality assessment of the eight studies included, bases on CHEERS criteria.	33
Table 3. General characteristics extracted from the included studies.....	34
Table 4. Comparison of cost-effectiveness data between caspofungin and liposomal amphotericin B.....	40

ARTIGO 3

Figura 1. Estrutura do modelo econômico utilizado, composto por uma árvore de decisão seguida por ciclos de Markov.....	54
Tabela 1. Probabilidades de transição e demais variáveis do modelo econômico.....	56
Tabela 2. Custos por recurso de saúde consumido, utilizados no modelo econômico..	57
Tabela 3. Características gerais dos pacientes incluídos em cada grupo do estudo retrospectivo.....	58
Tabela 4. Frequência dos principais desfechos observados em cada grupo do estudo retrospectivo.....	59
Figura 2. Evolução da taxa de sucesso terapêutico dos tratamentos comparados no modelo de Markov durante 12 meses.....	60
Figura 3. Curva da relação custo-efetividade na comparação entre os tratamentos avaliados.....	61
Figura 4. Diagrama de tonado com <i>ranking</i> das variáveis com maior impacto sobre os resultados do modelo.....	62
Figura 5. Simulação de Monte Carlo com variação do valor unitário da L-AmB em função da disposição-a-pagar e o impacto sobre o Benefício Líquido no tratamento da leishmaniose.....	63
Figura 6. Simulação de Monte Carlo para análise do Benefício Monetário Líquido com valor unitário da L-AmB igual a R\$ 200,00.....	64
Figura 7. Curva de aceitabilidade da L-AmB versus Sb ^V e L-AmB medida em pacientes tratados com sucesso.....	65

LISTA DE ABRAVIATURAS E SIGLAS

ACE	Análise de Custo-Efetividade
AmB	Anfotericina B
AmB-D	Anfotericina B Desoxicolato
BML	Benefício Monetário Líquido
CASP	Casposfungina
CHEERS	<i>Consolidated Health Economics Reporting Standards</i>
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
DAP	Disposição a pagar
DP	Desvio padrão
FAPESB	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia
HEED	<i>Health Economics Evaluation Database</i>
ICER	<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>
L-AmB	Anfotericina B Lipossomal / <i>Liposomal amphotericin B</i>
LTA	Leishmaniose tegumentar americana
LV	Leishmaniose visceral
QALY	<i>Quality Adjusted Life Years</i>
RCEI	Razão de Custo-Efetividade Incremental
Sb^V	Antimonial pentavalente
SUS	Sistema Único de Saúde
UFBA	Universidade Federal da Bahia

ABSTRACT.

Amphotericin B (AmB) is a highly potent leishmanicide and antifungal drug. However, its use is associated with a high incidence of serious adverse effects, which are significantly reduced by the incorporation of AmB into liposomes, that results in the liposomal amphotericin B (L-AmB). That technology, in turn, has a high cost which limits the use of L-AmB, especially in settings of scarce resources. We aimed to evaluate the cost-effectiveness of liposomal amphotericin B in the treatment of fungal infections and mucocutaneous leishmaniasis (MCL). In antifungal therapy L-AmB was compared to caspofungin (CASP) through a systematic review of economic evaluations which included cost-effectiveness analysis (CEA) in the treatment of systemic fungal infections in severely ill patients. During the systematic review, the analysis of quality becomes possible to include eight studies of good quality. In six of the included studies, CASP was the dominant alternative. Thus, CASP was considered cost-effective in the treatment of patients with severe fungal infections, because produced similar effectiveness rates and significantly lower the total cost of treatment when compared to L-AmB. For the treatment of MCL, a cost-effectiveness analysis in which L-AmB was compared to conventional AmB and pentavalent antimony was conducted. A Markov model was built with retrospective data from inpatients of a hospital in Brazilian northeastern. The model demonstrated that L-AmB could be a cost-effective alternative for the treatment of MCL. The sensitivity analyzes showed that the unit value of L-AmB was the highest impact variable on measures of Incremental Cost-Effectiveness Ratio and the benefit size derived from the L-AmB depends on review of two main parameters: the purchase price of the drug and the willingness-to-pay by health manager for each treated patient.

Keywords: Liposomal amphotericin B, Leishmaniasis, Fungal infections, Cost-effectiveness

RESUMO

A anfotericina B (AmB) possui elevada potência leishmanicida e antifúngica. No entanto, está associada a uma elevada incidência de efeitos adversos sérios, que é significativamente reduzida com sua incorporação em lipossomas, com a obtenção da anfotericina B lipossomal (L-AmB). Essa tecnologia, por sua vez, possui custo elevado, o que limita seu uso, principalmente em cenários de recursos escassos. Nosso objetivo foi avaliar a custo-efetividade da anfotericina B lipossomal no tratamento de infecções fúngicas e da leishmaniose tegumentar americana (LTA). Na terapia antifúngica, L-AmB foi comparada à caspofungina (CASP) em uma revisão sistemática de avaliações econômicas que incluiu análises de custo-efetividade (ACE) no tratamento de micoses sistêmicas de pacientes gravemente doentes. Nessa revisão a análise da qualidade possibilitou a inclusão de oito estudos de boa qualidade e em seis deles, CASP foi a alternativa dominante. Dessa forma, CASP foi considerada custo-efetiva no tratamento de pacientes com infecções fúngicas severas, por produzir taxas de efetividade semelhantes e custo total de tratamento significativamente inferior, em comparação à L-AmB. Para o tratamento da LTA, foi realizada uma análise de custo-efetividade na qual L-AmB foi comparada à AmB convencional e ao antimônio pentavalente. Um modelo markoviano, construído com dados retrospectivos de pacientes internados em um hospital do nordeste brasileiro, demonstrou que a L-AmB pode ser uma alternativa custo-efetiva para o tratamento da LTA. As análises de sensibilidade demonstraram que o valor unitário da L-AmB foi a variável de maior impacto nas medidas da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) e que o tamanho do benefício obtido com a L-AmB depende de uma revisão de dois parâmetros principais: o valor de aquisição do medicamento e a disposição-a-pagar pelo gestor em saúde, por paciente tratado.

Palavras-chave: Anfotericina B lipossomal, Leishmaniose, Infecções fúngicas, Custo-efetividade

1 INTRODUÇÃO

A evolução tecnológica que tem ocorrido nas últimas décadas, produziu um impacto positivo na qualidade de vida das sociedades em geral. Parte desse ganho está associado ao desenvolvimento de inúmeras tecnologias na área da saúde, como novos medicamentos e equipamentos. Por outro lado, esses novos produtos possuem um custo atrelado ao seu processo de desenvolvimento, produção ou puramente mercadológico. Assim, a utilização de dessas novas tecnologias têm demandado também orçamentos crescentes dos sistemas de saúde, de forma a garantir o acesso a seus usuários. No entanto, a disponibilidade escassa de recursos frente à ilimitada gama de possibilidade de produtos e resultados, tem feito com que diversos sistemas de saúde no mundo tenham passado a utilizar técnicas de análise econômica como ferramentas de subsídio para as tomadas de decisão em saúde.

A capacidade de agregar as moléculas de medicamentos a microesféricas lipídicas, denominadas de lipossomas, representou um grande avanço no tratamento de várias doenças. No caso da anfotericina B, após o desenvolvimento de sua forma lipossomal, o medicamento tornou-se um produto com potencial de toxicidade significativamente menor e possibilitou a ampliação do seu uso, com impacto significativo na redução da grande mortalidade associada às infecções fúngicas sistêmicas, resultantes da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida e a outros quadros de imunossupressão severa. Além disso, diante do crescimento da resistência aos antimoniais pentavalentes em todo o mundo, a formulação lipossomal da anfotericina B passou a ser a principal alternativa para os casos de falha terapêutica ou mesmo de intolerância ao antimonial. No entanto, como esperado, esse ganho terapêutico obtido com a anfotericina B lipossomal (L-AmB) tem um alto custo.

As pesquisas com antifúngicos avançaram bastante nos últimos anos e novos medicamentos, também de custo elevado, surgiram como alternativa à L-AmB. Estudos clínicos e econômicos, que comparam esses novos antifúngicos com a L-AmB, têm sugerido semelhança na eficácia e vantagens econômicas para os novos medicamentos na análise dos custos globais dos tratamentos. Contudo, algumas limitações desses estudos ainda são fonte de manutenção de algum grau de incerteza sobre essas vantagens, para que os sistemas de saúde possam tomar decisões melhor fundamentadas.

Para o tratamento da leishmaniose, na maioria dos países em desenvolvimento, a L-AmB tem sido considerada como terapia de segunda linha, por seu custo elevado. Em geral, a decisão de não manter a L-AmB como terapia inicial na leishmaniose, desconsidera os inúmeros benefícios dessa formulação, como a possibilidade de redução importante no tempo de tratamento e a baixa frequência de efeitos adversos severos. Esse paradoxo nos sistemas de saúde resulta, aparentemente, da escassez de estudos econômicos que possam subsidiar a decisão por uma mudança de conduta.

No presente documento discutimos aspectos relacionados ao acesso à L-AmB nos países em desenvolvimento e avaliamos a custo-efetividade (CE) da L-AmB no tratamento da leishmaniose e como antifúngico, em comparação a outras alternativas terapêuticas. Em um dos estudos originais, comparamos L-AmB com Caspofungina (CASP) no tratamento de infecções fúngicas sistêmicas. A comparação foi realizada através de uma revisão sistemática de análises econômicas, na qual demonstramos que a CASP é uma alternativa custo-efetiva à L-AmB. Em outro estudo utilizamos dados retrospectivos de pacientes hospitalizados com diagnóstico de leishmaniose, para comparar a CE da L-AmB com o antimoniato de meglumina e com a anfotericina B desoxicolato. Nesse estudo, definimos valores de corte para as medidas da disposição a pagar e do valor de aquisição da L-AmB, como fonte para a análise de decisão sobre o uso da L-AmB com tratamento de primeira linha na leishmaniose tegumentar americana.

2 OBJETIVO DO PROJETO DE TESE

O objetivo deste trabalho foi avaliar a custo-efetividade da anfotericina B lipossomal no tratamento de infecções fúngicas sistêmicas e da leishmaniose tegumentar americana, assim como discutir o acesso à anfotericina B lipossomal para o tratamento das leishmanioses nos países em desenvolvimento.

3 ARTIGO DE REVISÃO

ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL. EFICÁCIA, SEGURANÇA E FARMACOECONOMIA NAS INFECÇÕES FÚNGICAS E LEISHMANIOSES.

Sóstenes Mistro^{1,2} e Roberto Badaró^{1,3}

1- Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia - Brasil.

2- Instituto Multidisciplinar em Saúde, Universidade Federal da Bahia, Vitória da Conquista, Bahia - Brasil.

3 - Departamento de Medicina e Diagnóstico, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia - Brasil.

INTRODUÇÃO

A anfotericina B (AmB) apresenta excelente atividade contra a maioria das espécies de fungos, além de ser o medicamento com maior potência para o tratamento das leishmanioses¹. Apesar de sua atividade fungicida e leishmanicida, a utilização clínica da AmB está associada a uma elevada frequência de efeitos adversos importantes, o que limitou seu uso por muito tempo². Esse cenário sofreu uma mudança significativa a partir do desenvolvimento de formulações lipídicas da AmB, com grande avanço na redução da toxicidade e na possibilidade do uso em doses elevadas. Tais características resultaram em controle mais precoce de infecções fúngicas graves e na redução do tempo de tratamento da leishmaniose^{3,4}.

Entre as formulações lipídicas da AmB, a anfotericina B lipossomal (L-AmB) têm sido a mais estudada e apresentado os melhores resultados, tanto no tratamento das infecções fúngicas quanto de ambas as formas de leishmaniose⁵. Contudo, o alto custo das formas lipídicas tem representado um grande desafio aos sistemas de saúde em todo o mundo para ampliação e manutenção do acesso à L-AmB⁶.

Novos medicamentos têm sido lançados no mercado como alternativas à L-AmB. Alguns deles com resultados aparentemente expressivos em relação à efetividade e segurança, mas também com preços de comercialização elevados. Outros não tão efetivos, porém, com preços mais atrativos^{7,8}.

Farmacologia da Anfotericina B

A AmB é um antibiótico poliênico ativo contra inúmeras espécies de fungos como *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Sporotrichum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* e *Aspergillus fumigatus*⁹⁻¹³. A substância inibe a síntese do ergosterol da membrana plasmática do micro-organismo, com consequente interferência na permeabilidade celular e morte do mesmo¹².

Nas células humanas, a toxicidade da AmB é significativamente menor, pois estas apresentam colesterol em vez do ergosterol na composição de suas membranas. Entretanto, a despeito dessa toxicidade celular seletiva, o uso da AmB em humanos está associado a efeitos adversos frequentes e com elevado potencial de gravidade, especialmente a nefrotoxicidade que ocorre em 30 a 80% dos pacientes tratados². Esse efeito adverso está relacionado a dois mecanismos distintos. Em um deles ocorre a interação direta da substância com a membrana das células epiteliais, o que leva à formação de poros, com consequente redução na taxa de filtração glomerular e disfunção tubular. Em associação, há vasoconstrição severa causada pela droga nos rins, o que reduz o fluxo sanguíneo renal em cerca de 55% durante a administração e pode causar um dano isquêmico. Em conjunto, estes dois mecanismos levam à disfunção renal aguda¹⁴.

Algumas condições atuam como fatores que podem influenciar a nefrotoxicidade da AmB com a dose diária média, desidratação, dose total acumulada, função renal basal alterada e uso concomitante de outros medicamentos nefrotóxicos¹⁴.

Anfotericina B Lipossomal

Até o momento, a forma mais efetiva de reduzir a toxicidade da AmB é sua formulação lipossomal. Nesse tipo de formulação, a molécula da AmB é incorporada a microesferas fosfolipídicas denominadas lipossomas⁵. O complexo formado apresenta distribuição tecidual mais rápida e maior penetração para o meio intracelular. Essa alteração farmacocinética faz com que a AmB passe menos tempo na corrente sanguínea, tenha menor ação direta sobre os rins e

eleve a concentração intracelular, o que aumenta sua atividade contra as leishmanias³. Os principais benefícios dessas mudanças são o ganho na efetividade no tratamento das leishmanioses e, principalmente, a redução significativa da nefrotoxicidade, com a possibilidade de administrar doses de 3 a 15 vezes maiores que com a forma convencional^{4, 15, 16}.

Uso da anfotericina B lipossomal no tratamento da leishmaniose

Na leishmaniose, a possibilidade do uso de doses elevadas e as características farmacodinâmicas têm sido associados às altas taxas de cura obtidas com o uso da L-AmB em monoterapia ou em associação com outros medicamentos, principalmente nos casos de leishmaniose visceral¹⁷⁻¹⁹. Para a forma tegumentar, ainda não há estudos com delineamento adequado que sustentem o uso da L-AmB, mas estudos de pequeno porte, relatos e séries de casos têm demonstrado resultados também satisfatórios²⁰⁻²³.

Apesar do benefício, já bem estabelecido, trazido pela incorporação da anfotericina B a lipossomas, esta formulação possui custo muito elevado. Uma dose total acumulada de 1500mg de L-AmB chega a representar entre 30 e 50 vezes o custo da mesma dose da formulação clássica do desoxicolato de AmB²⁴. Essa diferença de custo tem representado um empecilho na disseminação do da L-AmB em países em desenvolvimento ou localidades com recursos deficientes, características comuns à maioria das áreas endêmicas de leishmaniose⁶.

Bangladesh, Brasil, Índia, Nepal e Sudão estão entre as nações que juntas respondem por 90% dos casos de leishmaniose visceral de todo o mundo^{25, 26}. Dessa forma, diante das limitações educacionais e da infraestrutura sanitária insuficiente, um grande número de indivíduos é infectado todos os anos com uma espécie de *Leishmania* e direcionado aos sistemas de saúde para tratamento. Esse tratamento é realizado, na grande maioria das situações, com medicamentos de uso intravenoso, que demandam hospitalização ou o comparecimento diário do paciente a uma unidade de saúde por um período prolongado, enquanto existe alternativa terapêutica que pode proporcionar uma redução significativa desse tempo, mas que possui um custo infinitamente mais elevado²⁷.

Barreiras para o uso dos Antimoniais Pentavalentes

Os antimoniais pentavalentes têm sido considerados como a primeira linha de tratamento das leishmanioses na maioria dos países, em vista da sua elevada eficácia e baixa frequência efeitos

adversos severos e custo reduzido^{28,29}. No Brasil, a forma utilizada é o Antimoniato de N-Metil-Glucamina ou Antimoniato de Meglumina, mas alguns países utilizam o Estibogluconato de sódio³⁰. O mecanismo de ação dos antimoniais pentavalentes sobre a leishmania ainda não é bem elucidado. Eles parecem atuar no mecanismo bioenergético das formas amastigotas do protozoário, por meio de glicólise e beta-oxidação, que ocorrem nas organelas denominadas glicossomas. Outra ação possível é a ligação com sítios sulfidrílicos, que deflagra a morte desses micro-organismos³¹.

Apesar de bem tolerados de forma geral, os antimoniais estão associados ao prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, efeito adverso sério, apesar de pouco frequente, além de morte súbita por cardiotoxicidade³². Outro inconveniente importante relacionado ao tratamento da leishmaniose com os antimoniais é o tempo de tratamento prolongado, o que leva, como no caso da AmB desoxicolato, à necessidade de internação ou comparecimento diário a uma unidade de saúde para administração intravenosa, por cerca de 30 dias^{28,29}. Por fim, a principal dificuldade enfrentada atualmente com essa classe de medicamentos é a crescente resistência observada em todo o mundo, o que resulta em re-tratamentos, necessidade de substituição da terapia ou mesmo em óbito nos casos de leishmaniose visceral³³.

Farmacoeconomia da anfotericina B lipossomal na leishmaniose

Há poucos estudos econômicos com L-AmB no tratamento das leishmanioses. Um deles avaliou apenas o custo de aquisição e, como era esperado, L-AmB não foi superior às demais alternativas, a despeito de sua elevada eficácia²⁷. Algumas análises melhor desenhadas avaliaram L-AmB em monoterapia ou em associação com outros medicamentos. Esses estudos tiveram como objetivo identificar esquemas terapêuticos com doses reduzidas de L-AmB, a fim de reduzir o custo final do tratamento. Em uma análise conduzida para a perspectiva do sistema de saúde indiano, esquemas de tratamento que associaram L-AmB na dose total de 5mg/Kg (em vez de 20mg/Kg como recomendado nos *guidelines* internacionais), seguida por miltefosina 100mg/Kg por 7 ou 10 dias foram mais custo-efetivos que os medicamentos utilizados em monoterapia, para os desfechos ‘custo por morte evitada’ e por ‘ano de vida perdido evitado’¹⁸. No entanto, essa análise desconsidera o risco de pressão seletiva e consequente crescimento da resistência do parasita com o uso de uma dose reduzida da L-AmB. Um estudo semelhante resultou, por sua vez, em uma vantagem para o esquema composto por paramomicina+miltefosina sobre esquemas compostos por L-AmB³⁴.

Anfotericina B lipossomal na terapia antifúngica

O alto custo da L-AmB tem dificultado seu uso também como antifúngico, mesmo em países desenvolvidos. Essa dificuldade está associada ao aumento significativo do acesso a tratamentos que produzem imunossupressão como a terapia antineoplásica, a preparação para transplantes de medula óssea ou de células tronco, situações nas quais as infecções fúngicas sistêmicas são comuns e cujo tratamento adequado está associado à redução significativa da mortalidade³⁵. Contudo, no caso das infecções fúngicas sistêmicas, novos medicamentos já estão disponíveis, como alternativa à L-AmB, e alguns estudos têm demonstrado vantagens clínicas e econômicas no seu uso³⁶⁻³⁹.

O surgimento de novos antifúngicos com eficácia satisfatória na profilaxia ou no tratamento de infecções sistêmicas graves, e menor custo que a L-AmB, tem representado uma possibilidade de adequação nos gastos dos sistemas de saúde⁴⁰⁻⁴².

Caspofungina

A caspofungina (CASP) foi o primeiro representante da classe das equinocandinas disponível comercialmente⁴³. Os medicamentos dessa classe agem na parede celular do fungo onde inibe a síntese de beta-glucano, que resulta na ruptura da parede celular e morte do micro-organismo. A CASP é bem tolerada e a ocorrência de efeitos colaterais gastrintestinais mínimos e rubor têm sido relatados infreqüentemente⁴⁴. Possui apenas forma para administração intravenosa e apresenta atividade contra espécies de *Aspergillus* e *Candidas*, inclusive *não-albicans*⁴⁵. Por isso, tem sido registrada para o uso em infecções fúngicas sistêmicas, essencialmente com base em um ensaio clínico multinacional, randomizado, duplo cego, no qual foi comparada à L-AmB³⁹. Nesse estudo, que envolveu 1095 pacientes, foi demonstrada a não-inferioridade da caspofungina na comparação com L-AmB, no tratamento de infecções fúngicas invasivas em pacientes com neutropenia febril não responsiva ao uso de antimicrobianos de amplo espectro. Na avaliação da eficácia desse estudo foi utilizada uma medida composta por cinco desfechos clínicos (*sobrevivência, progressão da infecção fúngica, descontinuação precoce, persistência da infecção de base, persistência da febre*)³⁸. Como consequência da baixa frequência de efeitos adversos severos, semelhança na efetividade e um custo significativamente menor, caspofungina tem sido descrita como uma alternativa custo-efetiva em comparação à L-AmB³⁷.

Aplicação das análises farmacoeconômicas

As ferramentas farmacoeconômicas têm se mostrado essenciais na análise do valor potencial de tecnologias em saúde, para os pacientes individualmente ou para os sistemas de saúde. Estes métodos suplementam os valores de mercado tradicionais como medida dos preços pelos quais pacientes e sistemas estão dispostos a pagar pelos recursos em saúde⁴⁷⁻⁴⁹.

Farmacoeconomia é uma coleção de técnicas descritivas e analíticas, utilizadas para avaliar intervenções em saúde, abrangendo desde pacientes individuais até sistemas de saúde como um todo⁵⁰. As técnicas farmacoeconômicas incluem análises como a minimização de custos, custo-efetividade, custo-utilidade, custo-benefício, custo da doença, custo-consequência e qualquer outra técnica analítica econômica que forneça informações valiosas para tomadores de decisão em saúde na alocação de recursos escassos⁴⁹. A farmacoeconomia inclui a comparação entre terapias farmacológicas, não-farmacológicas ou estratégias preventivas, tais como intervenções cirúrgicas, dispositivos médicos, ou técnicas de rastreio^{49, 50}.

Uma análise de custo-efetividade (ACE) fornece uma estrutura para comparar duas ou mais intervenções através do exame da relação entre as diferenças de custos e as diferenças de efetividade em saúde das opções avaliadas⁵¹. Nas ACE's dos estudos farmacoeconômicos, os custos representam as medidas monetárias dos recursos utilizados durante a aplicação de uma intervenção. Caso essa intervenção seja o tratamento com um medicamento, por exemplo, os custos totais serão compostos pelas despesas com a aquisição desse medicamento, insumos para o preparo, mão de obra dos profissionais envolvidos no tratamento, exames necessários para o diagnóstico e monitoramento do tratamento, hotelaria hospitalar, outros medicamentos necessários ao cuidado do paciente, etc. As medidas de efetividade, por sua vez, consideram desfechos em saúde esperados como resultado daquela intervenção, como mortes evitadas, redução do tempo de hospitalização, tempo de vida estendido, ou uma variedade de desfechos clínicos em saúde⁴⁹⁻⁵².

A realização de uma análise econômica em saúde requer o preenchimento de alguns requisitos essenciais, dos quais se destacam a definição da fonte dos dados de custo e efetividade que serão utilizadas na modelagem, a escolha do modelo matemático a ser seguido e a adequação das análises de sensibilidade aplicadas a esse modelo⁵⁰. Os custos podem ser extraídos de bases nacionais ou mesmo de informações locais, como do banco de dados de uma instituição. Para as medidas de efetividade, dados originados de revisões sistemáticas da literatura normalmente

são os mais adequados. Na ausência desses, podem ser utilizados os resultados de ensaios clínicos ou mesmo de estudos observacionais⁴⁹.

A modelagem de intervenções nas quais o cenário clínico envolve um risco que está em curso ao longo do tempo, em que riscos ocorrem em taxas diferentes, ou onde os custos precisam ser avaliados de forma incremental, tende a necessitar de modelos matemáticos mais complexos que caracterizem a história natural da doença e seus tratamentos⁵³. Um desses delineamentos complexos é o modelo de Markov, um tipo especial de modelo estocástico. Um processo estocástico é um sistema matemático que evolui ao longo do tempo com algum elemento de incerteza. Isto contrasta com um sistema determinista, na qual o modelo e os seus parâmetros especificam os resultados completamente⁵⁴.

O modelo de Markov tem sido comumente utilizado nas análises de decisão para avaliar doenças que possam apresentar vários estados de saúde ao longo do tempo e que a ordem cronológica entre esses estados não é, necessariamente, linear. A figura a seguir, conhecida como diagrama de bolha, resume a interação entre os estados de saúde de doenças avaliadas com modelos markovianos, como é o caso do câncer^{49, 50, 53, 55}.

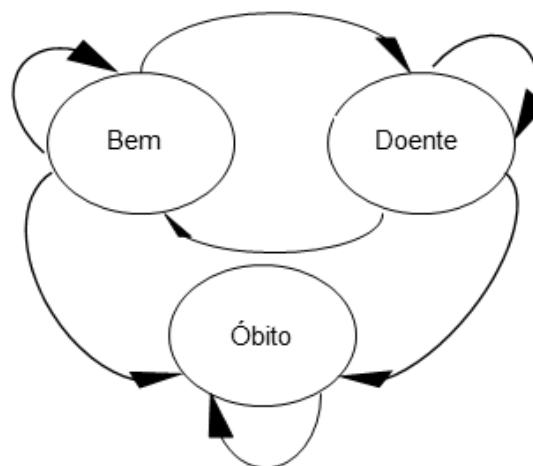


Figura 1. Representação das interações entre os estados de transição em um modelo de Markov.

Os modelos matemáticos utilizados na tomada de decisão representam simulações de sistemas complexos e podem ser definidos como simplificações desses sistemas. Dessa forma, apesar da grande validade interna e externa normalmente atribuídas a esses modelos, sua aplicação é

fortemente condicionada ao conhecimento sobre a magnitude das mudanças que ocorrem nos resultados, quando são realizadas alterações nos parâmetros de entrada do modelo. Portanto, a realização das análises de sensibilidade é um dos pilares das avaliações econômicas⁴⁹.

Nas análises de sensibilidade determinísticas uni e multivariadas, são utilizadas funções baseadas nas probabilidades, geralmente representadas como histogramas da distribuição de probabilidade de variáveis contínuas⁵⁶. O diagrama de tornado é uma das principais análises univariadas e tem como objetivo determinar a dimensão do impacto de cada variável do modelo sobre o resultado observado^{49, 56}. As análises probabilísticas, por sua vez, dizem respeito à atribuição de probabilidades e funções de densidade a parâmetros específicos do modelo, com foco na razão de custo-efetividade incremental. Nesse caso, são atribuídos valores mínimo e máximo aos parâmetros, de forma a identificar os pontos de interseção entre as curvas de custo-efetividade⁵⁷. Nas análises econômicas em saúde, a simulação de Monte Carlo e curva de aceitabilidade, baseadas na variação da disposição a pagar, têm sido as análises probabilísticas mais aceitas^{49, 50, 57}.

Comentários dos autores

A anfotericina B se mantém como um medicamento de elevada efetividade tanto no tratamento das infecções fúngicas quanto das leishmanioses. No entanto, seu elevado potencial de nefrotoxicidade tem limitado seu uso ao longo dos anos. A disponibilidade da formulação lipossomal mudou significativamente esse paradigma, mas produziu outro, em vista do custo elevado dessa tecnologia. Enquanto no caso das infecções fúngicas, alternativas custo-efetivas têm surgido e possibilitado redução da mortalidade associada, com acesso ampliado mesmo em países em desenvolvimento como o Brasil, as alternativas para o tratamento das leishmanioses ainda são escassas e não conseguiram produzir impactos tão significativos no tratamento, como o observado com a L-AmB. Assim, é evidente a necessidade investimento em pesquisa de novos medicamentos para o tratamento da leishmaniose. Da mesma forma, são necessários estudos econômicos com delineamento adequado que possam comparar a L-AmB com as demais alternativas de tratamento, de forma a subsidiar tomadores de decisão em saúde sobre seu uso nas leishmanioses.

Por fim, a possibilidade de tratar um paciente com leishmaniose em um regime de dose única tem se mostrado como uma alternativa promissora para tornar L-AmB uma alternativa

economicamente viável em vista da redução importante com os gastos totais associados ao tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Mistro S, Maciel Ide M, de Menezes RG, Maia ZP, Schooley RT, Badaro R. Does lipid emulsion reduce amphotericin B nephrotoxicity? A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):1774-7.
2. Kleinberg M. What is the current and future status of conventional amphotericin B? *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27 Suppl 1:12-6.
3. Janknegt R, de Marie S, Bakker-Woudenberg IA, Crommelin DJ. Liposomal and lipid formulations of amphotericin B. *Clinical pharmacokinetics*. *Clin Pharmacokinet*. 1992;23(4):279-91.
4. Leenders AC, Daenen S, Jansen RL, Hop WC, Lowenberg B, Wijermans PW, et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J Haematol*. 1998;103(1):205-12.
5. Barrett JP, Vardulaki KA, Conlon C, Cooke J, Daza-Ramirez P, Evans EG, et al. A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. *Clin Ther*. 2003;25(5):1295-320.
6. Mistro S, Rodrigues M, Rosa L, Camargo M, Badaro R. Liposomal Amphotericin B drug access for the treatment of leishmaniasis in Brazil. *Trop Med Int Health*. 2016;21(6):692-3.
7. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis*. 2003;36(5):630-7.
8. Maertens JA, Madero L, Reilly AF, Lehrnbecher T, Groll AH, Jafri HS, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(5):415-20.
9. Gonzales CA, Scott IU, Chaudhry NA, Luu KM, Miller D, Murray TG, et al. Endogenous endophthalmitis caused by *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*: a case report and literature review. *Ophthalmology*. 2000;107(4):725-9.
10. Hahn RC, Hamdan JS. In vitro susceptibilities of *Paracoccidioides brasiliensis* yeast form to antifungal drugs. *Mycoses*. 2000;43(11-12):403-7.

11. Espinel-Ingroff A, Bartlett M, Bowden R, Chin NX, Cooper C, Jr., Fothergill A, et al. Multicenter evaluation of proposed standardized procedure for antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. *J Clin Microbiol.* 1997;35(1):139-43.
12. Burgess DS, Hastings RW, Summers KK, Hardin TC, Rinaldi MG. Pharmacodynamics of fluconazole, itraconazole, and amphotericin B against *Candida albicans*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2000;36(1):13-8.
13. Davey KG, Holmes AD, Johnson EM, Szekely A, Warnock DW. Comparative evaluation of FUNGITEST and broth microdilution methods for antifungal drug susceptibility testing of *Candida* species and *Cryptococcus neoformans*. *J Clin Microbiol.* 1998;36(4):926-30.
14. Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49 Suppl 1:37-41.
15. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Mishra M, Singh VP, Buffels R. Single-dose liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis in India: a multicenter study. *Clin Infect Dis.* 2003;37(6):800-4.
16. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Bamberger DM, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med.* 2002;137(2):105-9.
17. Maintz EM, Hassan M, Huda MM, Ghosh D, Hossain MS, Alim A, et al. Introducing single dose liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis in rural bangladesh: feasibility and acceptance to patients and health staff. *J Trop Med.* 2014;2014:676817.
18. Olliaro P, Darley S, Laxminarayan R, Sundar S. Cost-effectiveness projections of single and combination therapies for visceral leishmaniasis in Bihar, India. *Trop Med Int Health.* 2009;14(8):918-25.
19. Sinha PK, Bhattacharya S. Single-dose liposomal amphotericin B: an effective treatment for visceral leishmaniasis. *Lancet Glob Health.* 2014;2(1):e7-8.
20. Ben-Shimol S, Sagi O, Schwartz E, Greenberg D. [Cutaneous leishmaniasis treated with ambisome (liposomal amphotericin B)]. *Harefuah.* 2012;151(8):458-60, 98.
21. Butsch F, Faulde M, Debus A, Bogdan C, von Stebut E. Two cases of successful treatment of multilesional cutaneous leishmaniasis with liposomal amphotericin B. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(1):83-5.
22. Solomon M, Baum S, Barzilai A, Scope A, Trau H, Schwartz E. Liposomal amphotericin B in comparison to sodium stibogluconate for cutaneous infection due to *Leishmania braziliensis*. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(4):612-6.

23. Wortmann G, Zapor M, Ressler R, Fraser S, Hartzell J, Pierson J, et al. Liposomal amphotericin B for treatment of cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;83(5):1028-33.
24. Sinha PK, Roddy P, Palma PP, Kociejowski A, Lima MA, Rabi Das VN, et al. Effectiveness and safety of liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis under routine program conditions in Bihar, India. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;83(2):357-64.
25. WHO. Control of leishmaniasis. World Health Organization. Sixtieth World Health Assembly, A 60/10. 2007:1-5.
26. WHO. Neglected Tropical Diseases: hidden, successes, emerging opportunities. World Health Organization, Department of Control of Neglected Diseases. 2009.
27. Vanlerberghe V, Diap G, Guerin PJ, Meheus F, Gerstl S, Van der Stuyft P, et al. Drug policy for visceral leishmaniasis: a cost-effectiveness analysis. *Trop Med Int Health.* 2007;12(2):274-83.
28. Monge-Maillo B, Lopez-Velez R. Therapeutic options for old world cutaneous leishmaniasis and new world cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Drugs.* 2013;73(17):1889-920.
29. Monge-Maillo B, Lopez-Velez R. Therapeutic options for visceral leishmaniasis. *Drugs.* 2013;73(17):1863-88.
30. de Melo EC, Fortaleza CM. Challenges in the therapy of visceral leishmaniasis in Brazil: a public health perspective. *J Trop Med.* 2013;2013:319234.
31. Chong H. Oriental sore. A look at trends in and approaches to the treatment of leishmaniasis. *Int J Dermatol.* 1986;25(10):615-23.
32. Ribeiro AL, Drummond JB, Volpini AC, Andrade AC, Passos VM. Electrocardiographic changes during low-dose, short-term therapy of cutaneous leishmaniasis with the pentavalent antimonial meglumine. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(3):297-301.
33. Sundar S, Chakravarty J. An update on pharmacotherapy for leishmaniasis. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(2):237-52.
34. Meheus F, Balasegaram M, Olliaro P, Sundar S, Rijal S, Faiz MA, et al. Cost-effectiveness analysis of combination therapies for visceral leishmaniasis in the Indian subcontinent. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(9):e818.
35. Arendrup MC. Invasive fungal infections: past achievements and challenges ahead. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(7):599-601.
36. Turner SJ, Senol E, Kara A, Al-Badriyeh D, Dinleyici EC, Kong DCM.

Pharmacoeconomic evaluation of voriconazole vs. liposomal amphotericin B in empiric treatment of invasive fungal infections in Turkey. *BMC Infectious Diseases*. 2013;13(1).

37. Turner SJ, Senol E, Kara A, Al-Badriyeh D, Kong DCM, Dinleyici EC. Pharmacoeconomic evaluation of caspofungin versus liposomal amphotericin B in empirical treatment of invasive fungal infections in Turkey. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2013;42(3):276-80.

38. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med*. 2002;346(4):225-34.

39. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 2004;351(14):1391-402.

40. Al-Badriyeh D, Liew D, Stewart K, Kong DCM. Economic impact of caspofungin as compared with liposomal amphotericin B for empirical therapy in febrile neutropenia in Australia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009;63(6):1276-85.

41. Al-Badriyeh D, Liew D, Stewart K, Kong DCM. Pharmacoeconomic analysis of voriconazole vs. caspofungin in the empirical antifungal therapy of febrile neutropenia in Australia. *Mycoses*. 2012;55(3):244-56.

42. Wingard JR, Leather HL, Wood CA, Gerth WC, Lupinacci RJ, Berger ML, et al. Pharmacoeconomic analysis of caspofungin versus liposomal amphotericin B as empirical antifungal therapy for neutropenic fever. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(6):637-43.

43. Stone EA, Fung HB, Kirschenbaum HL. Caspofungin: an echinocandin antifungal agent. *Clin Ther*. 2002;24(3):351-77; discussion 29.

44. Azanza Perea JR. [Echinocandins: Applied pharmacology]. *Rev Iberoam Micol*. 2016.

45. Peter J, Armstrong D, Lyman CA, Walsh TJ. Use of fluorescent probes to determine MICs of amphotericin B and caspofungin against *Candida* spp. and *Aspergillus* spp. *J Clin Microbiol*. 2005;43(8):3788-92.

46. Stam WB, Aversa F, Kumar RN, Jansen JP. Economic evaluation of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal treatment in patients with neutropenic fever in Italy. *Value Health*. 2008;11(5):830-41.

47. McGhan WF. Pharmacoeconomic series: Part I. Pharmacoeconomics and the evaluation of drugs and services. *Hosp Formul*. 1993;28(4):365-6, 71-3, 77-8.

48. McGhan WF, Rowland CR, Bootman JL. Cost-benefit and cost-effectiveness: methodologies for evaluating innovative pharmaceutical services. *Am J Hosp Pharm*. 1978;35(2):133-40.

49. Rascati K. *Essentials of Pharmacoeconomics*. 2. ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008.
50. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3. ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
51. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press; 1996.
52. Arnold RG, Kotsanos JG. Panel 3: methodological issues in conducting pharmacoeconomic evaluations--retrospective and claims database studies. *Value Health*. 1999;2(2):82-7.
53. Beck JR, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making*. 1983;3(4):419-58.
54. Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. 1998;13(4):397-409.
55. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making*. 1993;13(4):322-38.
56. Briggs AH. Handling uncertainty in economic evaluation and presenting the results. In: Drummond M, McGuire A, editors. *Economic Evaluation in Health Care*. New York: Oxford University Press; 2001. p. 172–214.
57. Doubilet P, Begg CB, Weinstein MC, Braun P, McNeil BJ. Probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation. A practical approach. *Med Decis Making*. 1985;5(2):157-77.

4 ARTIGOS ORIGINAIS

4.1 ARTIGO 1

COST-EFFECTIVENESS OF CASPOFUNGIN VERSUS LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B IN THE TREATMENT OF SYSTEMIC FUNGAL INFECTIONS: A SYSTEMATIC REVIEW OF ECONOMIC ANALYSES

Sóstenes Mistro^{1,2}, Lorena Rosa², Bárbara Gomes², Lígia Miranda² e Roberto Badaró^{1,4}

Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research. 2016;16(4): 465-473.

1- Program of Post-Graduation in Medicine and Health, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia - Brazil.

2- Multidisciplinary Institute of Health, Federal University of Bahia, Vitória da Conquista, Bahia - Brazil.

3- University Hospital Professor Edgard Santos, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia - Brazil.

4- Department of Medicine and Diagnosis, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia - Brazil

ABSTRACT

Introduction: The treatment of fungal infections in severely ill patients is a clinical and economic challenge worldwide. Liposomal amphotericin B and caspofungin are highly effective antifungal drugs; however, they are very expensive and health systems must select the drug that results in the best clinical outcomes and is economically feasible.

Areas covered: An electronic search was conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Health Economic Evaluation Database, and Centre for Review and Dissemination to find complete economic evaluations that directly compared the two treatment strategies.

Expert commentary: Because of the high cost, patients in developing countries experience

difficulty accessing highly effective treatments. Our data can to subsidize a decision for the use of an effective antifungal with reduced costs for all the perspectives.

Keywords: Liposomal amphotericin B; Caspofungin; Cost-effectiveness; Pharmacoeconomics; Review; Severely ill patients.

INTRODUCTION

High morbidity and mortality rates associated with fungal infections represent one of the major challenges faced during the care of severely ill and immunocompromised patients¹. To decrease these rates, prophylaxis or the early introduction of antifungal therapy has been recommended in some clinical conditions². However, the possibility of negative clinical responses due to fungal infections is a cause for concern. In addition to the clinical perspective, the high acquisition costs of the currently available antifungal drugs also have a large budget impact on health systems and services^{3, 4}.

Patients who undergo bone marrow transplantation or those with oncohematological diseases are most often affected by systemic mycoses, and according to a review of autopsy reports, the prevalence in these groups reaches 25%, compared with 5% in the general population⁵. The etiology of these infections can vary depending on regional aspects, and *Aspergillus* and *Candida* species have been reported as the major pathogenic agents involved⁵. The direct cost (e.g., antifungal agents, hospital stay, laboratory tests) for treatment of candidemia with first-line therapy for 15 days is estimated at USD 4,743.00, and this estimate ignores factors such as treatment failure and antifungal switch⁶. Aspergillosis, in turn, led to an average hospital stay of 23 days, with a total cost, including the costs of initial and second line therapy, of USD 52,803.00, when only intravenous antifungal drugs were used (amphotericin B, caspofungin [CASP], and voriconazole)⁷.

The use of expensive antifungal therapies has increased in recent years because of the emergence of strains resistant to fluconazole, in addition to the potential nephrotoxicity of amphotericin B deoxycholate, which limits its use^{2, 8}. Liposomal amphotericin B (L-AmB) formulation is a highly effective drug that has the advantage of decreasing the risk of

nephrotoxicity and other side effects caused by the standard formulation⁸. L-AmB has been used for prophylaxis in febrile neutropenia and treatment of invasive infections caused by a wide variety of fungal species, with efficacy rates of 56.6–85.5%^{2, 8, 9}.

CASP is approved for the treatment of refractory invasive aspergillosis, candidemia, esophageal candidiasis, and febrile neutropenia^{9, 10}. It has been chosen by clinicians to treat patients in the ICU with sepsis or leukemia or who are at risk of developing renal failure and/or hepatic necrosis¹¹⁻¹³. This preference is related to the similar efficacy to that of L-AmB, with the advantage of significantly reducing the risk of adverse events and treatment discontinuation due to toxicity or lack of efficacy; however, CASP did not show significantly better mortality rates¹⁴.

AIM OF THE REVIEW

This systematic review addressed the cost-effectiveness of CASP versus L-AmB for the treatment of systemic fungal infections in severely ill patients.

METHOD

Literature search strategy

The search for published studies was performed in PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Health Economic Evaluation Database (HEED), and Centre for Review and Dissemination (CRD Database) to identify complete economic evaluations that compared L-AmB with CASP. A manual search was also conducted in the references of the published studies and the grey literature was searched in the Open Grey - Europe, OVID catalog, National Technical Information Service – USA. The search strategy is described in Table 1. The search was performed between February and March 2014 and updated in November 2014, with no date or language restrictions.

Study selection

We included cost-effectiveness analyses that directly compared L-AmB and CASP in the treatment of adult patients affected by systemic fungal infections and that presented relevant clinical outcomes, including survival and clinical success. Reports that did not present sufficient data to assess at least 13 of the 16 quality criteria evaluated were excluded from the review.

Table 1. Search terms for the systematic review

Search terms	PubMed	Web of Science / HEED / CRD Database / Cochrane	SCOPUS
Drug	All Fields: liposomal; "amphotericin B"; caspofungin		
Economic analysis (EA)	Mesh: cost-benefit analysis; economics, pharmaceutical; pharmacoeconomics All Fields: cost effective\$; cost benefit; cost utility; economic\$	All Fields: (((liposomal AND "amphotericin b" AND caspofungin) AND (cost benefit OR cost effective* OR cost utility OR pharmacoeconomic* OR economic*))	All Fields: "liposomal amphotericin B" AND caspofungin AND (cost benefit OR cost effective* OR cost utility OR pharmacoeconomic* OR economic*) AND (LIMIT-TO(DOCTYPE,"ar")) AND (LIMIT-TO(SUBJAREA,"MEDI") OR LIMIT-TO(SUBJAREA,"PHAR") OR LIMIT-TO(SUBJAREA,"ECON")) AND (LIMIT-TO(SRCTYPE,"j"))
Search strategy	"Drug Term 1"[All Fields] AND "Drug Term 2"[All Fields] AND "Drug Term 3"[All Fields]) AND ("EA Term 1"[Mesh] OR "EA Term 2"[All Fields]...)		

HEED - Health Economic Evaluation Database; **CRD** - Centre for Review and Dissemination

Quality assessment and data extraction

The quality of each study was assessed using the checklist proposed by the *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Statement*¹⁵. During the analysis, we considered the “methods” and “results” sections from CHEERS, accounting for 18 criteria. Two of these criteria were considered not applicable for the situation under study: “Discount rate,” because of the short period of evaluation in antifungal therapy, and “Measurement and valuation of preference-based outcomes,” because no preference-based outcomes can be assessed in this type of treatment. Thereby, 16 items were assessed. Two reviewers independently extracted data for currency, population, disease, type of analysis, effectiveness measurement, and treatment costs and outcomes.

Studies were included in the full review if all three of the following were met:

- 1) Clinical outcomes were relevant.
- 2) Costs were credibly assessed (total costs included).
- 3) At least 13 of the 16 quality criteria were rated as adequate or partially adequate.

Costs-effectiveness assessment

For an overall assessment of the results, we calculated the incremental costs and effectiveness by subtracting the respective values of L-AmB from CASP (extracted from the studies). In this calculation, we used the total cost, computed as the sum of the direct costs for a complete course of treatment with the initial therapy and the alternative (if a switch was necessary). Direct costs were assumed as the combined costs of antifungal drugs, hospital stay, imaging, laboratory tests, surgery, and specialist consultants. In addition, all monetary values were standardized to

2014 values, by applying the appropriate annual deflators for each country, based on the statistics from the World Bank ¹⁶, and converted to US dollars in all cases in which different currencies were used in the original analyses. For all studies that did not present a cost per milligram of each antifungal used for first-line therapy, this value was calculated based on vial cost, average body weight assumed in the analysis, and daily cost of the medicine. Finally, the dominant strategy was defined for the studies that did not explicitly report this information, in the comparison between CASP and L-AmB.

RESULTS

After eliminating duplicates, 8 cost-effectiveness analyses met the inclusion criteria and quality assessment and were included in this review. The flow of the search method and quality assessment is summarized in Figure 1. The manual search did not identify additional studies. The early rejection of 47 studies occurred because they were not economic analyses and/or did not compare CASP with L-AmB. Other studies and causes for further rejection are described as follows.

Did not meet inclusion criteria:

Wingar et al, 2007¹⁷ and Kaskel et al, 2007¹⁸ (Were not cost-effectiveness analyses).

Ament et al, 2007¹⁹ (Did not directly compared CASP with L-AmB. Changes in treatment schemes were assessed).

Excluded because of poor quality:

Fujii et al, 2013²⁰ (Lack of baseline data of the study as type of patients)

Quality assessment

The analysis on the basis of the CHEERS checklist indicated that all of the included studies failed to meet all of the quality criteria. In Table 2, we present the quality assessment results for each study.

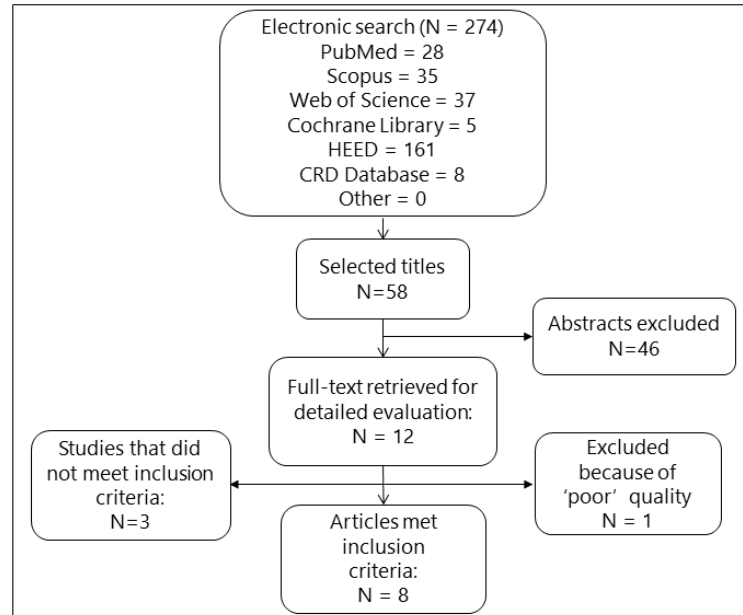


Figure 1. Flow chart of the electronic search and quality assessment of the studies

Table 2. Quality assessment of the eight studies included, based on CHEERS criteria

Section/ Item	Study							
	Turner	Gamboa-Garay	Contreas-Hernandez	Naik	Al-Badriyeh	Stam	Bruynesteyn	Romá-Sanchez
Title/Abstract/Introduction								
Title	A	A	A	A	A	A	A	A
Abstract	A	A	A	A	A	A	A	A
Background/objectives	A	A	A	A	A	A	A	A
Methods								
Target population/subgroups	PA	A	A	PA	PA	A	PA	A
Setting/location	PA	PA	PA	PA	PA	PA	PA	PA
Study perspective	A	A	A	PA	A	A	PA	A
Comparators	A	A	A	A	A	A	A	A
Time horizon	A	A	A	PA	A	PA	PA	A
Choice of health outcomes	A	A	A	A	A	A	A	A
Measurement of effectiveness	A	A	A	A	A	A	A	A
Estimating resources and costs	A	PA	PA	A	A	A	A	A
Currency, price date, conversion	A	PA	A	A	A	A	A	A
Choice of model	A	A	A	A	A	A	A	A
Assumptions	A	A	NA	A	A	A	A	A
Analytical model	A	A	A	A	A	A	A	A
Results								
Study parameters	A	A	A	A	A	A	A	A
Incremental costs and outcomes	PA	A	A	PA	PA	A	PA	A
Characterizing uncertainty	A	A	A	A	A	A	A	A
Characterizing heterogeneity	PA	NA	NA	PA	PA	PA	PA	A
Discussion/Others								
Study findings, limitations, generalizability, current knowledge	A	A	A	A	A	A	A	A
Source of funding	A	A	NA	A	A	A	A	NA
Conflict of interest	A	A	NA	A	A	NA	NA	NA

CHEERS - Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards

A - Adequate (Information was explicitly presented in the text)

PA - Partially adequate (Information was NOT explicitly presented but it was suggested)

NA - Not adequate (No information about the matter was available in the text)

Overview of the included studies

Of the 8 economical evaluations included in this review, five²¹⁻²⁵ used the same source for effectiveness/safety outcomes²⁶, which was a randomized, double-blind, multinational trial involving 1,095 patients with persistent fever and neutropenia that compared the efficacy and safety of CASP (n = 556) versus L-AmB (n = 539) as the empirical antifungal therapy. CASP was significantly superior to L-AmB in three outcomes: successful treatment of the baseline fungal infection, survival for ≥ 7 days after completion of the study therapy, and premature discontinuation of therapy because of toxicity or lack of efficacy.

All included studies assessed CASP at a dose of 70 mg on the first day followed by 50 mg and L-AmB at a dose of 3 mg/kg/day. Table 3 presents the general characteristics extracted from the included studies.

Cost and effectiveness measures

Only two studies^{27, 28} presented the ICER results; however, the ICER measures were not used to compare CASP and L-AmB, because these analyses had compared other drugs together. Thus, we computed the ICER for all of the included studies, and these are included in Table 3. The overall evaluation of the ICER, which considered the clinical outcomes assessed, showed that CASP was the dominant strategy in 6 of 8 studies evaluated. The cost-effectiveness assessment is shown in Table 4.

Although all of the studies reported the inclusion of costs to treat adverse effects, the costs related to the main adverse effects, such as nephrotoxicity or hepatotoxicity, were built into the costs of hospitalization and were not described separately.

Quality-adjusted life years (QALYs) lost was evaluated in 3 studies²²⁻²⁴. All of these studies reported that QALYs were calculated by multiplying life years lost in the CASP and L-AmB groups using a quality of life score, and this utility value [0.72 (0.50–0.94)] was the same in all 3 studies. These studies reported that life years lost was estimated based on life expectancy for the underlying condition and took into account the first- and second-line treatments. Survival data were extracted from local reports in each country.

Table 3. General characteristics extracted from the included studies

Study, Year / Country	Evaluation type	Perspective	Time horizon	Currency	Funding source	Data source of costs	Population	N. patients	Therapeutic indication	Length of successfully treatment (Mean - days)	Time of survival assessment	Data source of effectiveness
Turner et al, 2013 / Turkey	CEA	Health care system	7 days after completion of therapy	Turkish Lira	Declared none	Additional analysis of the Walsh et al trial + Experts opinion	Neutropenic patients with malignancies	1095	Suspected fungal infection	10	7 days after completion of therapy	Trial based (Walsh et al, 2004)
Gamboa-Garay et al, 2012 / Colombia	CEA	Third party payer	52 weeks	Colombian pesos	Not declared	Local protocols + Literature review + Experts opinion	Neutropenic patients with malignancies (post-chemotherapy)	ND	Suspected fungal infection	16	7 days after completion of therapy	Literature review based
Contreras-Hernandez et al, 2011 / Mexico	CEA	Third party payer	12 weeks	US dollar	Not declared	Local retrospective study	Non-neutropenic patients in ICU	25	Suspected invasive candidiasis	14	ND	Literature review based
Naik et al, 2011 / Sweden	CEA/CUA	Health care payer*	7 days after completion of therapy*	Swedish krona	Merck & Co.	Additional analysis of the Walsh et al trial + Experts opinion	Neutropenic patients with malignancies	1095	Suspected fungal infection	22	7 days after completion of therapy	Trial based (Walsh et al, 2004)
Al-Badriyeh et al, 2009 / Australia	CEA	Health care system	7 days after completion of therapy	Australian dollar	Declared none	Literature review + Experts panel	Neutropenic patients with malignancies	1095	Suspected fungal infection	13	7 days after completion of therapy	Trial based (Walsh et al, 2004)
Stam et al, 2008 / Italy	CEA/CUA	Hospital	7 days after completion of therapy*	Euro	Merck & Co.	Additional analysis of the Walsh et al trial + Experts opinion	Neutropenic patients with malignancies	1095	Suspected fungal infection	22	7 days after completion of therapy	Trial based (Walsh et al, 2004)
Bruynsteyn et al, 2007 / United Kingdom	CEA/CUA	Health care payer (UK- NHS)*	11 days after completion of therapy*	Pound sterling	Merck & Co.	Additional analysis of the Walsh et al trial + Experts opinion + (Local estimates)	Neutropenic patients with blood cancer	1095	Suspected fungal infection	22	7 days after completion of therapy	Trial based (Walsh et al, 2004)
Romá-Sanchez et al, 2007 / Spain	CEA	Hospital	10.8 days	Euro	Not declared	Local retrospective study	Neutropenic patients with blood cancer	78	Suspected fungal infection	10.8	Not Assessed	Observational study based

CEA = Cost-effectiveness analysis; **CBA** = Cost-benefit analysis; **CUA** = Cost-utility analysis; **NR** = Not reported

*Information suggested in the text. Not explicitly reported by the authors

Table 4. Comparison of cost-effectiveness data between caspofungin and liposomal amphotericin B

Study	Direct costs included in the analysis	CASP cost/mg (US\$)*	L-Amb cost/mg (US\$)*	Total cost to CASP (US\$)†	Total cost to L-Amb (US\$)†	Incremental cost (US\$)	Effectiveness measures	Effectiveness to CASP†	Effectiveness to L-Amb†	Incremental Effectiveness	Dominant strategy
Turner	Antifungal acquisition, other medications related to the empiric treatment, monitoring and screening tests, hospitalization per day, treatment of adverse events.	D1 = 6.15 Dn = 6.70	3.00	12,540.13	14,861.77	-2,321.64	Clinical success‡ Survival	34.2% 92.6%	33.6% 89.2%	0.6% 3.4%	CASP†
Gamboia Garay	Total antifungal costs for 16 days, laboratory tests, hospitalization, imaging tests, antibiotics, health care assistant, adverse events management.	NI	NI	10,307.86	23,484.46	-13,176.60	Survival	95.0%	93.0%	2.0%	CASP
Contreras-Hernandez	Estimates of all resources used during antifungal therapy and adverse events related costs	NI	NI	37,826.70	34,425.99	3,400.71	Clinical success§ Survival LOS in ICU	44.3% 81.6% 17.57	46.8% 86.1% 17.15	-2.50% -4.50% 0.42	L-Amb
Naik	Antifungal acquisition per day, hospitalization per day (oncology/hematology), adverse events related costs (flushing, nausea, chills and vomiting), intensive care for day	D1 = 13.11 Dn = 14.47	24.31	33,561.65	39,025.35	-5,463.70	Clinical success‡ Survival Lost life years QALY lost	34.2% 92.6% 0.87 0.63	33.6% 89.2% 1.22 0.88	0.6% 3.4% -0.35 -0.25	CASP†
Al-Badriyeh	Complete treatment, hospitalization cost per day, filgrastim, vancomycin, piperacillin + tazobactam, chest X-ray, CT scan, non-blood culture, blood culture, bronchoscopy, complete blood count, renal and liver function test, electrolytes test, ICU consultant per day	D1 = 9.62 Dn = 13.47	5.70	48,355.16	55,324.61	-6,969.45	Clinical success‡ Survival	34.2% 92.6%	33.6% 89.2%	0.6% 3.4%	CASP†
Stam	Antifungal costs (first and second lines), adverse events related costs (nausea, flushing, vomiting, dyspnoea, chills), hospitalization (general and ICU)	D1 = 9.90 Dn = 10.89	18.62	22,700.47	32,131.02	-9,430.55	Clinical success‡ Survival Lost life years QALY lost	34.2% 92.6% 0.70 0.50	33.6% 89.2% 1.05 0.75	0.6% 3.4% -0.35 -0.25	CASP†
Bruyenstein	Daily antifungal costs (first and second lines), hospitalization costs, adverse events related costs (chills, nausea, vomiting, dyspnoea, nephrotoxicity), other (not specified)	D1 = 11.27 Dn = 12.39	18.25	18,448.78	22,288.57	-3,839.79	Clinical success Survival Lost life years QALY lost	34.2% 92.6% 1.08 0.78	33.6% 89.2% 1.63 1.17	0.6% 3.4% -0.55 -0.39	CASP†
Román-Sánchez	Total antifungal costs (first and second lines), diagnostic tests (radiology, microbiology, CT), laboratory tests (ions, blood testing), hospitalization (hematology/ICU)	D1 = 10.97 Dn = 12.07	3.51	63,168.49	49,220.49	13,948.01	Clinical success Survival	68.0%	50.0%	18.0%	Absence of dominance

CASP - caspofungin; **L-Amb** - liposomal Amphotericin B; **NI** - No information available. **D1** - First day of caspofungin treatment (70 mg); **Dn** - Subsequent days of Caspofungin treatment (50 mg). **LOS** - Length of stay.

* Cost/mg calculated for all study, since the value was not present;

† Reported by studies;

‡ Successful treatment of any baseline fungal infection, absence of any breakthrough fungal infection during therapy or within seven days after the completion of therapy, no premature discontinuation of study therapy because of drug related toxicity or lack of efficacy, and resolution of fever (defined as a temperature below 38°C for at least 48 hours) during neutropenia;

§ Resolution of signs and symptoms of sepsis;

|| Absence of discontinuation due to adverse events or therapeutic failure. Resolution of baseline infection (whether present). Resolution of fever;

†† Total resolution of symptoms;

(US\$ - Exchange rate in 11/10/2014; 1 US\$ = 2.29 Turkish lya, 2,000.00 Colombian pesos, 7.24 Swedish krona, 1.15 Australian dollar, 0.79 Euro, 0.62 Pound sterling) Source: International Monetary Fund.

DISCUSSION

In this review of economic evaluations, the overall result indicated that CASP was a cost-effective alternative to L-AmB for the treatment of systemic fungal infections in seriously ill patients. The lower acquisition cost of CASP in most of the countries in which the studies were conducted apparently produced the greatest impact for the results, because the effectiveness measures used in the models were very close.

In 2004, a systematic review conducted by Dixon et al²⁹ aimed to identify and assess economic analyses of systemic antifungals. The authors did not present a specific question for comparison; thereby, they included analyses with several antifungals, of which fluconazole, amphotericin B deoxycholate, and L-AmB were the most frequent. No studies of CASP were available at that time. In that review, studies usually compared the antifungal therapy or prophylaxis with “non-treatment,” and they included only the acquisition costs of the antifungal drug. Therefore, as mentioned by the authors themselves, the majority of these studies were regarded as poor quality, and one of the critical failures was the lack of sensitivity analyses. Since that review, some relevant improvements in the economic analyses of antifungal therapies have occurred, even in relation to the number of drugs assessed in addition to the quality of the studies. The main indicators of this change, as reported by our review, are the availability of studies with CASP and the overall quality of the studies, considered superior to the previous studies, especially with the inclusion of sensitivity analysis in all of the included studies.

In 2013, Turner et al³⁰ published an expert review on the pharmacoeconomics of empirical antifungal therapy for patients with febrile neutropenia or those who underwent a bone marrow transplant. They included the principal therapies that were currently available and assessed four²¹⁻²⁴ of the 8 economic analyses that we included in the present review. Regardless of the lack of comparisons, resulting in essentially a qualitative analysis, the authors highlighted the impact of the limitations in the clinical and economic evidence and the challenge in prescribing a cost-effective antifungal therapy. Although Turner et al had highlighted the lack of robust clinical studies on antifungal therapy, which could be used as the basis for economic analyses, for the specific comparison of CASP and L-AmB, a reasonable study (a clinical trial)²⁶ is available that apparently provides sufficiently reliable data.

The use of the same clinical trial²⁶ as the basis to define health outcomes and

effectiveness/safety measures in five²¹⁻²⁵ of the 8 analyses in the present review might have had a positive effect on the results because of the potentially limited heterogeneity between these studies. However, these data do not take into account local differences in the epidemiology of infectious agents (fungi), protocols for treatment, or tests for diagnosis or monitoring, which can influence these measures and consequently affect healthcare costs. As noted by Turner et al.³⁰, some of the included studies²¹⁻²⁵ tried to weigh this heterogeneity by using expert panels to provide specific information in combination with the measures extracted from the study by Walsh et al.²⁶, which moved the modelling closer to the local reality.

Another limitation produced by the large use of the results from Walsh et al.²⁶ is that the CASP manufacturer sponsored the trial. Nevertheless, a systematic review that could generate measures less subject to criticism might not produce different data because other published studies based on a head-to-head comparison had small populations and were poorly designed, as observed in a meta-analysis¹⁴. We emphasize that the report by Walsh et al. presents a study conducted with satisfactory methodological rigour that produced good evidence for the comparison of efficacy/safety between CASP and L-AmB. Furthermore, the design of the clinical trial positively affected the results and the overall quality of the economic evidence gathered in our review, since it provided a composite outcome measure that decreased the risk of misleading the assessment of effectiveness. Moreover, we believe the execution of other large studies for the same comparison is improbable.

Only one study²⁷ reported results favourable to the L-AmB, specifically for candidemia. The dominance was reportedly related with the inter-relationship between the factors used as measures of effectiveness. However, an *ad hoc* analysis was not conducted. In addition, the acquisition cost of antifungals was not reported in the analysis, and the omission of this data does not allow us to assess with confidence the source of L-AmB dominance.

Because the size of the differences in effectiveness and length of hospital stay between the treatments was not large, other factors must have influenced the variability in the magnitude of the ICERs across the studies. Therefore, we believe that direct costs that included the local price of the antifungal drugs and the definitions of clinical success were the main features that affected the ICERs.

Of the 8 included studies, four^{21, 23-25} used the 5-point composite outcome measure proposed

previously²⁶, and three²²⁻²⁴ used QALYs and minor adverse effects in the model, while the others analyses were initiated from diverse endpoints. This variety in the modelling invariably results in different cost approaches, and the heterogeneity of these variables make it difficult to produce a summarized analysis from the published data and consequently to directly compare the two strategies in terms of pharmacoeconomics. Nevertheless, it was possible to observe that CASP was the dominant alternative in the treatment of fungal infections, particularly in patients with malignancies. For these cases, CASP presumably produced a response at least similar to that observed with L-AmB in the overall assessment, without a difference in mortality rates^{26-28, 31}, while providing a significant reduction in the cost of antifungal therapy.

The use of QALYs is considered the gold standard in an economic evaluation, allowing multiple outcomes to be compiled into a single measure detailing the quality and quantity of life generated by an intervention that can be easily compared across studies. However, the use of QALYs to assess the cost-utility of antifungal therapy does not appear to be appropriate, because this type of treatment is conducted over a brief period, which prevents the generation of sufficient data to confidently calculate QALYs. In addition, the QALY estimates provided by the studies were not generated using a preference-based analysis; instead, QALYs were calculated using information for the relative underlying conditions, and no significant difference in mortality rates was observed between the two alternatives. Therefore, we recommend that the reported QALY results in the present review be used with caution by decision-makers.

Extrapolating results from a pharmacoeconomic study to other health systems, with expected differences in costs and financing models, may be a difficult decision. However, in this review, we observed that, in several settings with varied cost approaches, there was a tendency to prefer CASP over L-AmB. However, we highlight the need to carefully evaluate each setting from which there is a desire to transpose these data, in view of several local factors that might modify the cost and effectiveness measures, as we previously mentioned. With that heterogeneity is an uncertainty margin that is built into the studies, sourced from limited evidence for effectiveness and safety, different cost approaches, and some level of methodological weakness of the included studies.

Furthermore, in one study²², a L-AmB dosage of 1 mg/kg was used instead of the dosage usually recommended by the manufacturer (3–6 mg/kg). The authors observed that at a dosage of 1

mg/kg, the cost per QALY saved was higher for CASP than for L-AmB because the cost of acquisition of L-AmB increases with higher doses. However, because they used effectiveness measures from the study by Walsh et al.²⁶, who only used doses of 3 mg/kg, cost-effectiveness analysis was not possible. The use of low doses of L-AmB has been evaluated, and most studies indicate that there is no significant improvement in major outcomes with higher doses³²⁻³⁵. Therefore, conducting economic evaluations based on studies that used low doses of L-AmB (1–2 mg/kg) could provide a new perspective in the pharmacoeconomics of L-AmB.

The CHEERS statement published in 2013 is the latest quality assessment tool for economic analyses reports. The criteria selected resulted from a task force composed of representatives from various sectors, which aimed to consolidate and update previous guidelines. That effort emerged because of the need for a tool to improve the transparency in the economic studies reports. In addition to being an up-to-date tool, the CHEERS statement presents a checklist accompanied by examples and explanations of each item, which facilitates its understanding. These characteristics may strengthen the quality assessment performed in our systematic review.

Bias sources

None of the studies had all the criteria for quality standards assessed as “adequate” according to the CHEERS. This relative deficit in quality may be a source of bias in the overall results. Nevertheless, in the key (methods and results) criteria, “not adequate” assessments were infrequent, which might mitigate this possible weakness. Moreover, 5 studies²¹⁻²⁵ extrapolated data from the same clinical trial²⁶, and all of the studies presented very similar results in favour of CASP. In addition, the study population was not always described in detail, although they varied greatly between the studies. However, the variability between the groups did not have an apparent impact on the differences in the direct costs.

CONCLUSION

CASP exhibited a better cost-effectiveness profile than L-AmB for the treatment of invasive fungal infections in patients with febrile neutropenia. However, L-AmB appears to be more cost-effective for candidemia in non-neutropenic, critically ill patients.

All economic evaluations in this review had some limitations in achieving the maximum quality

standard for economic analyses provided by the CHEERS statement, although the general quality assessment showed that economic evidence could be sufficient for reasonable and reliable support of decision-making. However, further clinical and economic studies are required and should focus on the treatment of non-immunocompromised patients while taking into consideration the possible emergence of fungal resistance after years of CASP clinical use. Moreover, forthcoming economic analyses reports should be carefully reasoned on the CHEERS statement in order to improve the quality of evidence.

Expert commentary

Antifungal pharmacotherapy has produced a large budget impact on health systems, especially after the significant improvement in the treatments for malignancies, bone marrow and stem cells transplants. Before the development of echinocandins, the lipid formulations of amphotericin B represented the main strategies to control systemic fungal infections caused by non-albicans *Candida* species and a variety of other fungi. Therefore, because of the high cost of these drugs, patients in developing countries had difficulty accessing highly effective treatments.

Summarizing the available clinical/economic data and assessing the quality of current evidence are challenges during the decision-making process. In this review, our findings summarize the relevant data needed for making decision about the use of an antifungal agent with reduced costs from all perspectives (health services, health systems, societal (patients), while also taking into account effectiveness, for the treatment of seriously ill patients.

Five-year view

As our results revealed, caspofungin has been associated with significant cost-saving without a reduction in effectiveness in the treatment of several fungal infections, compared to liposomal amphotericin B. Apparently, other echinocandins must produce similar results in order to achieve widespread changes in the use of antifungals. This movement can already be observed in the majority of services. However, new lipid formulations of amphotericin B (including liposomal) are under evaluation with the promise of significantly reducing the costs. Thereby, to the next five years we believe these new formulations can produce significant shift in the actual setting.

Financial & competing interest disclosure

This review was funded by the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development; Foundation for Research Support of Bahia-Brazil; and Federal University of Bahia-Brazil. Authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed.

Key issues

- Caspofungin was cost-effective in the treatment of most systemic fungal infections when compared with liposomal amphotericin B.
- Liposomal amphotericin B was better than caspofungin in non-neutropenic patients with suspected invasive candidiasis.
- The use of low dose (1mg/Kg/day) of liposomal amphotericin B may be a feasible alternative to reduce the high treatment cost of this drug. Nevertheless, the evidence supporting this management is scarce.
- The main economic evidence for the comparison had the data on effectiveness based on the same multinational randomized double-blind clinical trial.
- The cost-effectiveness studies did not have all the quality criteria assessed as “adequate” by the “CHEERS”. However, in the key criteria (methods and results), “not adequate” assessments were infrequent.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank to Bartyra Lima de Almeida Leite (B. Pharm, MSc), Márcio Galvão Guimarães Oliveira (B. Pharm, PhD) and Marianne Silveira Camargo (B. Pharm), for the support during the manuscript preparation.

Papers of special note have been highlighted as:

- of interest
- of considerable interest
- 8. In this systematic review with meta-analyses, the authors compared the risk reduction of nephrotoxicity between a low-cost formulation of deoxycolate amphotericin B and the liposomal formulation, with similar reduction observed in the the two comparators.
- 15. This paper present the result of an effort to standardize the minimal criteria to report an economical evaluation.
- 26. This is the largest clinical trial that compared Caspofungin and Liposomal Amphotericin B in the treatment of systemic fungal infections.
- 30. The authors discusses the limited quality of economic analyses to suport the decision-making in antifungal therapy back then.
- 34. The use of high doses of liposomal amphotericin B is one of the causes to the elevated cost in the treatment. These dosing regimen resulted from the main clinical trials sponsored by the manufacturer, and other, which did not tested doses of 1mg/Kg/day, as used with conventional amphotericin B. This study assessed the use of low dosis of liposomal amphotericin B.

REFERENCES

1. Azie N, Neofytos D, Pfaller M, Meier-Kriesche HU, Quan SP, Horn D. The PATH (Prospective Antifungal Therapy) Alliance(R) registry and invasive fungal infections: update 2012. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;73(4):293-300.
2. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clinical Microbiology and Infection* 2012. p. 53-64.
3. Ashley DE, Drew R, Johnson M, Danna R, Dabrowski D, Walker V, et al. Cost of invasive fungal infections in the era of new diagnostics and expanded treatment options. *Pharmacotherapy*. 2012;32(10):890-901.
4. des Champs-Bro B, Leroy-Cotteau A, Mazingue F, Pasquier F, Francois N, Corm S, et al. Invasive fungal infections: epidemiology and analysis of antifungal prescriptions in onco-haematology. *J Clin Pharm Ther*. 2011;36(2):152-60.
5. Dignani MC. Epidemiology of invasive fungal diseases on the basis of autopsy reports. 2014 6 Contract No.: 81.
6. Ha YE, Peck KR, Joo EJ, Kim SW, Jung SI, Chang HH, et al. Impact of first-line antifungal agents on the outcomes and costs of candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(7):3950-6.

7. Kim A, Nicolau DP, Kuti JL. Hospital costs and outcomes among intravenous antifungal therapies for patients with invasive aspergillosis in the United States. *Mycoses*. 2011;54(5):e301-12.
8. Mistro S, Maciel IM, de Menezes RG, Maia ZP, Schooley RT, Badaro R. Does lipid emulsion reduce amphotericin B nephrotoxicity? A systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(12):1774-7.
9. Alvarez-Lerma F, Rodriguez M, Soriano MC, Catalan M, Llorente AM, Vidart N, et al. Effectiveness of liposomal amphotericin B in patients admitted to the ICU on renal replacement therapy. *Rev Esp Quimioter*. 2013;26(4):360-8.
10. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Cancidas NDA 21-227 approval letter, January 26 2001 [cited 2015 April 22]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/21227_Cancidas.cfm.
11. Ascioğlu S, Chan KA. Utilization and comparative effectiveness of caspofungin and voriconazole early after market approval in the U.S. *PLoS One*. 2014;9(1):e83658.
12. Wade RL, Chaudhari P, Natoli JL, Taylor RJ, Nathanson BH, Horn DL. Nephrotoxicity and other adverse events among inpatients receiving liposomal amphotericin B or amphotericin B lipid complex. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;76(3):361-7.
13. Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y, Chan KA. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(6):2409-19.
14. Zhang J, Gong Y, Wang K, Kong J, Chen Y. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for treatment of invasive fungal infections or febrile neutropenia. *Chin Med J*. 2014;127(4):753-7.
15. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMJ*. 2013;346:f1049.
16. Inflation, GDP deflator (annual%). 2014 [cited 2015 July 27]. Available from: <http://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.DEFL.KD.ZG>.
17. Wingard JR, Leather HL, Wood CA, Gerth WC, Lupinacci RJ, Berger ML, et al. Pharmacoeconomic analysis of caspofungin versus liposomal amphotericin B as empirical antifungal therapy for neutropenic fever. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(6):637-43.
18. Kaskel P, Tuschy S, Wagner A, Bannert C, Cornely OA, Glasmacher A, et al. Economic evaluation of caspofungin vs liposomal amphotericin B for empirical therapy of suspected systemic fungal infection in the German hospital setting. *Ann Hematol*. 2008;87(4):311-9.
19. Ament AJHA, Hübben MWA, Verweij PE, de Groot R, Warris A, Donnelly PJ, et al. Economic evaluation of targeted treatments of invasive aspergillosis in adult haematopoietic stem cell transplant recipients in the Netherlands: A modelling approach. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(2):385-93.
20. Fujii RK, Manfrin DF, Lanzara GDA, Hajek P, Mould J. Cost-effectiveness evaluation

of amphotericin B, amphotericin B liposomal, caspofungin and voriconazol in treating aspergillosis under the brazilian public health care system perspective. *Value Health*. 2013;16(3):A89-A.

21. Al-Badriyeh D, Liew D, Stewart K, Kong DC. Economic impact of caspofungin as compared with liposomal amphotericin B for empirical therapy in febrile neutropenia in Australia. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(6):1276-85.

22. Bruynesteyn K, Gant V, McKenzie C, Pagliuca T, Poynton C, Kumar RN, et al. A cost-effectiveness analysis of caspofungin vs. liposomal amphotericin B for treatment of suspected fungal infections in the UK. *Eur J Haematol*. 2007;78(6):532-9.

23. Naik S, Lundberg J, Kumar R, Sjolín J, Jansen JP. Economic evaluation of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia in Sweden. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(6-7):504-14.

24. Stam WB, Aversa F, Kumar RN, Jansen JP. Economic evaluation of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal treatment in patients with neutropenic fever in Italy. *Value Health*. 2008;11(5):830-41.

25. Turner SJ, Senol E, Kara A, Al-Badriyeh D, Kong DCM, Dinleyici EC. Pharmacoeconomic evaluation of caspofungin versus liposomal amphotericin B in empirical treatment of invasive fungal infections in Turkey. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42(3):276-80.

26. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Eng J Med*. 2004;351(14):1391-402.

27. Contreras-Hernández I, Mould-Quevedo J, Zendejas-Villanueva JL, Guzmán Sánchez JA, Mejía-Aranguré JM, Garduño-Espinosa J. Economic evaluation of antifungal agents in non-neutropenic patients with invasive candidiasis in Mexico. *Pharmacoeconomics (Spanish Research Articles)*. 2011;8(1):16-28.

28. Gamboa Garay OA, Fuentes Pachón JC, Cuervo Maldonado SI, Gómez Rincón JC, Castillo Londoño JS. Cost-effectiveness analysis of antifungal treatment strategies in patients with persistent febrile neutropenia and broad spectrum antibiotic treatment. *Value Health (Regional Issues)*. 2012;1(2):201-10.

29. Dixon S, McKeen E, Tabberer M, Paisley S. Economic evaluations of treatments for systemic fungal infections: a systematic review of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(7):421-33.

30. Turner SJ, Chen SCA, Slavin MA, Kong DCM. Pharmacoeconomics of empirical antifungal use in febrile neutropenic hematological malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2013;13(2):227-35.

31. Roma-Sanchez E, Poveda-Andres JL, Garcia-Pellicer J, Salavert-Lleti M, Jarque-Ramos I. [Cost-effectiveness analysis of the empirical antifungal strategy in oncohaematological patients]. *Farm Hosp*. 2008;32(1):7-17.

32. Ellis M, Spence D, de Pauw B, Meunier F, Marinus A, Collette L, et al. An EORTC international multicenter randomized trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of

liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. *Clinical Infectious Diseases*. 1998;27(6):1406-12.

33. Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, Johnson PC, Graybill JR, Javaly K, et al. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety. *Clin Infect Dis*. 2010;51(2):225-32.

34. Kassamali Z, Danziger LH, Glowacki RC, Schwartz DN. How low can you go? Use of low- and standard-dose liposomal amphotericin B for treatment of invasive fungal infections. *Int J Infect Dis*. 2013;17(8):e615-20.

35. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol*. 1997;98(3):711-8.

4.2 ARTIGO 2

LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B DRUG ACCESS FOR THE TREATMENT OF LEISHMANIASIS IN BRAZIL

Sostenes Mistro^{1,2}, Marlon Rodrigues², Lorena Rosa², Marianne Camargo² and Roberto Badaró^{1,3}

Tropical Medicine & International Health. 2016; 21(6): 692-693

1- Program of Post-Graduation in Medicine and Health, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia - Brazil.

2- Multidisciplinary Institute of Health, Federal University of Bahia, Vitória da Conquista, Bahia - Brazil.

3- Department of Medicine and Diagnosis, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia - Brazil

EDITORIAL

The social and economic impact of leishmaniasis in Brazil is underestimated. The country has a population of 207.5 million inhabitants, where the annual incidence rates of visceral and cutaneous leishmaniasis are 1.58 and 11.86 per 100,000 inhabitants, respectively [1]. Overall, 90% of leishmaniasis cases reported from Latin America occurred in Brazil in the years 1979 - 2009. Among the 700,000 cases reported in Brazil, 45,402 patients were hospitalized [1]. Recently, by applying a mathematical model, it was estimated that at the end of this century the hospitalization rate may increase about 15%, with a raise in costs of related hospitalizations of 57% compared with the past years [2].

Low-income persons from endemic areas compose the great majority of individuals with diagnosis of leishmaniasis in the country and they have been treated in Brazil by the public health system (SUS). The treatment is performed according to the guideline of the Brazilian Ministry of Health that recommends as first choice the use of pentavalent antimony (Sb^V). The Brazilian guideline also defines amphotericin B deoxycholate (AmB-D) as the second-line drug and the liposomal formulation of amphotericin B (L-AmB) is restricted to some special

conditions (eg. children < 1 year and elderly persons), or as an alternative treatment for those patients that are contraindicated or failure to the first and second-line treatments [3].

The use of Sb^V for the treatment of leishmaniasis has been reducing worldwide due to the increase in the number of patients with therapeutic failure, also because renal and cardiac toxicity [4]. Although AmB-D has been proved to be significantly more effective than Sb^V , it is also associated with relevant rates of nephrotoxicity ranging from 30 to 80% [5]. In addition, both drugs (Sb^V and AmB-D) require intravenous administration, close monitoring, hospitalization or at least daily access to health facilities for about 30 days on average. In contrast, some studies have reported the use of high doses of L-AmB formulations (Ambisome and Fungisome) in a very short-term treatment for both cutaneous and visceral leishmaniasis with insignificant number of serious adverse reactions reported. The cure rates of L-AmB formulation are very high, up to 90% in most reported series of treated patients [6, 7].

In developing countries, such as Brazil, the main obstacle to widening access to L-AmB for the treatment of leishmaniasis is the high acquisition cost of this formulation. It is intriguing the use of Sb^V and AmB-D as the initial therapies for leishmaniasis in Brazil, with the budget justification related with the direct cost of the drug. These treatments are preconized despite many disadvantages as longer treatment time (inpatients or outpatients settings), need for re-treatment, drug switch because adverse effects, treatment of adverse effects, work absence and lower effectiveness observed, which are substantially improved when patients are treated with L-AmB [8, 10]. This superiority of L-AmB regarding the efficacy, safety and treatment time in leishmaniasis has often fostered questioning whether the overall cost of treatment would be lower than Sb^V or AmB-D when L-AmB is used as first-line treatment. Therefore, it is expected that a pharmacoeconomic study that take in account all these measures may demonstrate that the total cost of the treatment with L-AmB would be at least equal to Sb^V and AmB-D. Despite of scarce studies aiming to answer this question, there are some evidences in the literature that may support the use of L-AmB formulations for the initial treatment of leishmaniasis.

A pharmacoeconomic analysis conducted in the Indian subcontinent showed that L-AmB used in cumulative dose of 10mg/kg was the economically dominant alternative for all evaluated treatment schemes [8]. However, there is a lack of comparative clinical studies of good quality with reliable economic analysis to support the health authorities in Brazil and other developing countries to change the national treatment guideline for leishmaniasis to a high direct cost drug,

instead [9, 10].

Some initiatives have been implemented aiming to expand access to lipid formulations of amphotericin B in the treatment of leishmaniasis. In 2013, the Brazilian government launched an incentive grant to stimulate local production, by official laboratories, of some strategic medication in which the L-AmB was included [11]. Other efforts are also under evaluation to minimize adverse reactions of Amphotericin B deoxycholate as the dilution in lipid emulsion. Preliminary studies have shown promising results in reducing the nephrotoxicity, maintenance of efficacy, use of high doses in a single-day treatment schedule, with significantly lower cost than L-AmB [5, 7]. Further, pharmacoeconomic studies are warrant to support policy changes that improve the access to treatments that are most effective, safe and produce less absence of individuals to their activities, aiming to control endemic tropical diseases in resource-limited countries.

Ethical: No ethical approval was necessary

Acknowledgments: None

Funding: None

Conflict of interests: The authors do not have any conflict of interest to declare.

REFERENCES

- 1 Ministério da Saúde, BRASIL. Indicadores e Dados Básicos - Brasil - 2012. [Internet] -[last accessed: december 6, 2015] Available at: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2012/matriz.htm#morb>.
- 2 Mendes CS. Climate change and its economic impacts on human health: an analysis of leishmaniasis and dengue in Brazil. Applied Economics. 2013; [Thesis] PhD, 126p
- 3 Ministério da Saúde, BRASIL. Leishmaniose. [Internet] - [last accessed: december 6, 2015] Available at: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/publicacoes-svs>.
- 4 Croft SL. Monitoring drug resistance in leishmaniasis. Trop Med Int Health. 2001; 6(11), 899-905.

- 5 Mistro S, Maciel IM, de Menezes RG, Maia ZP, Schooley RT, Badaro R. Does lipid emulsion reduce amphotericin B nephrotoxicity? A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(12), 1774-1777.
- 6 Goswami RP, Goswami RP, Das S, Satpati A, Rahman M. Short-Course Treatment Regimen of Indian Visceral Leishmaniasis with an Indian Liposomal Amphotericin B Preparation (Fungisome). *Am J Trop Med Hyg*. 2015; 94(1):93-8
- 7 Sundar S, Pandey K, Thakur CP, Jha TK, Das VN, Verma N, Lal CS, Verma D, Alam S, Das P. Efficacy and safety of amphotericin B emulsion versus liposomal formulation in Indian patients with visceral leishmaniasis: a randomized, open-label study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 8(9), e3169.
- 8 Meheus F, Balasegaram M, Olliaro P, Sundar S, Rijal S, Faiz MA, Boelaert M. Cost-effectiveness analysis of combination therapies for visceral leishmaniasis in the Indian subcontinent. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010; 4(9),
- 9 Olliaro P, Darley S, Laxminarayan R, Sundar S. Cost-effectiveness projections of single and combination therapies for visceral leishmaniasis in Bihar, India. *Trop Med Int Health*. 2009; 14(8), 918-925.
- 10 Solomon M, Baum S, Barzilai A, Scope A, Trau H, Schwartz E. Liposomal amphotericin B in comparison to sodium stibogluconate for cutaneous infection due to *Leishmania braziliensis*. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56(4), 612-616.
- 11 Agência Fiocruz de Notícias, BRASIL. Governo lança pacote de estímulo à produção nacional de produtos de saúde. [Internet] - [last accessed: december 6, 2015] Available at: <https://agencia.fiocruz.br/governo-lan%C3%A7a-pacote-de-est%C3%ADmulo-%C3%A0-produ%C3%A7%C3%A3o-nacional-de-produtos-de-sa%C3%BAde>.

4.3 ARTIGO 3

ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS. UMA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.

Sóstenes Mistro^{1,2}, Bárbara Gomes³, Lígia Miranda³ Lorena Rosa² e Roberto Badaró^{1,4}

1- Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia - Brasil.

2- Instituto Multidisciplinar em Saúde, Universidade Federal da Bahia, Vitória da Conquista, Bahia - Brasil.

3- Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia - Brasil.

4- Departamento de Medicina e Diagnóstico, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia - Brasil.

RESUMO

Introdução: A leishmaniose é uma das doenças infecto-parasitárias de maior relevância em todo o mundo. Parte desse destaque se deve às restrições do arsenal terapêutico atualmente disponível como o pequeno número de alternativas, a crescente resistência do protozoário ao antimônio pentavalente (Sb^V), a baixa segurança da anfotericina B convencional (AmB-D) e o alto custo da formulação lipossomal da anfotericina B (L-AmB).

Objetivo: Avaliar a custo-efetividade da L-AmB em comparação com o Sb^V e a AmB-D no tratamento da leishmaniose tegumentar americana em pacientes hospitalizados.

Método: Foi desenvolvido um modelo econômico constituído de uma árvore de decisão seguida por ciclos de Markov com duração de 12 meses, baseado nos dados retrospectivos de 73 pacientes hospitalizados entre 2006 e 2012, para as perspectivas do hospital e do gestor público da saúde.

Resultados: O modelo mostrou que após 2 meses da admissão, 82,6% dos pacientes que iniciaram o tratamento com L-AmB seriam considerados como sucesso terapêutico, *versus*

22,0% para o Sb^V e 19,9% para AmB-D. Ao final dos 12 meses de seguimento, essas proporções seriam de 100%, 77,4% e 72,2%, nos grupos L-AmB, AmB-D e Sb^V, respectivamente. Ao termino dos ciclos de Markov, o grupo que iniciou o tratamento com Sb^V apresentou o menor custo total médio (R\$ 13.242,12), seguido por AmB-D (R\$ 18.244,67) e L-AmB R\$ (39.692,37). A Razão de Custo-Efetividade Incremental para L-AmB foi de R\$ 65.875,63 em relação ao Sb^V e de R\$ 85.790,80 contra AmB-D, por paciente curado. Na análise de sensibilidade o valor de aquisição da L-AmB foi a variável com maior impacto sobre os resultados.

Conclusão: L-AmB se mostrou uma alternativa com potencial de ser custo-efetiva frente aos demais tratamentos, sob a condição da redução no valor de aquisição e da revisão sobre o valor da disposição-a-pagar para ambas as perspectivas avaliadas.

Palavras-chave: Leishmaniose, Anfotericina B, Lipossomal, Antimonial pentavalente, Custo-efetividade.

INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma das seis doenças infecto-parasitárias de maior relevância clínica e representa um problema de saúde pública mundial ¹. Em 2010 a Organização Mundial da Saúde estimava que cerca de 12 milhões de pessoas ao redor do mundo estariam infectadas com uma das diferentes espécie do gênero *Leishmania* e que 1 a 2 milhões de novos casos ocorriam a cada ano^{2,3}.

Uma das formas da doença que acomete pele e mucosas, denominada de Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA), possui ampla distribuição mundial e afeta indivíduos em 88 países, distribuídos em quatros continentes: África, Ásia, Europa e Américas⁴. No ser humano, as lesões produzidas pelo intenso processo inflamatório desencadeado pela presença do parasita pode produzir deformidades físicas que, por sua vez, desencadeiam reflexos nos campos psicológico, social e econômico⁴. A forma visceral da infecção, por sua vez, produz maior risco de morte, pois grande parte dos casos está associada a complicações infecciosas e hemorrágicas⁵. No Brasil e no sul da Europa a leishmaniose visceral (LV) tem sido observada como doença oportunista em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA),

ao mesmo tempo em que tem crescido o acometimento de indivíduos jovens ou com comorbidades e essas condições têm produzido um aumento significativo da mortalidade⁵.

As principais opções atualmente disponíveis no Brasil para a farmacoterapia das leishmanioses, possibilitam o tratamento tanto por meio de hospitalização quanto ambulatorialmente, de acordo com a apresentação clínica, condições do paciente e comorbidades⁶. O antimônio pentavalente (Sb^V) permanece como a primeira linha de tratamento contra a maioria das espécies de *Leishmania*, apesar do crescimento nas taxas de resistência², pois apresentam baixo custo, pequena frequência de efeitos adversos graves, com exceção da cardiotoxicidade e morte súbita, que apesar de sérios, são pouco comuns^{7,8}. A anfotericina B é o medicamento com a atividade leishmanicida mais potente disponível comercialmente⁹. No entanto, sua formulação convencional está associada a uma elevada incidência de efeitos adversos relacionados à infusão (febre, calafrios), distúrbios hidroeletrólíticos (hipocalemia e hipomagnesemia) e principalmente à nefrotoxicidade, que ocorre em 30 a 80% dos pacientes tratados^{10,11}.

Formulações lipídicas da anfotericina B têm sido utilizadas com sucesso no tratamento das leishmanioses^{2,4,5}. A anfotericina B lipossomal (L-AmB) foi introduzida inicialmente em 1996 no tratamento de crianças na Índia com a forma visceral resistente¹² e tem sido a apresentação mais estudada em ensaios clínicos². Essas formulações são significativamente menos nefrotóxicas que a anfotericina B desoxicolato (AmB-D), além de propiciarem um tempo de tratamento menor que com as demais alternativas terapêuticas disponíveis^{13,14}. Há estudos que relatam tratamento seguro e eficaz com doses significativamente elevadas de L-AmB administradas em poucos ou em um único dia^{15,16}. No entanto, o alto custo para a aquisição destas formulações tem sido relatado como a principal dificuldade para a disseminação do seu uso no tratamento das leishmanioses¹⁷.

A despeito da redução significativa no tempo de tratamento e na menor frequência de eventos adversos graves observados com L-AmB, o valor de aquisição dos medicamentos tem sido o principal norteador de políticas públicas para o tratamento das leishmanioses. Esse viés está relacionado essencialmente à escassez de análises econômicas que levem em consideração tanto as medidas de efetividade das alternativas terapêuticas, quanto os custos totais com hospitalização, tratamento das complicações e dos efeitos adversos, assim como outras medidas utilizadas em um processo de tomada de decisão¹⁸. Assim, este estudo teve como objetivo

avaliar a custo-efetividade da L-AmB em comparação com o Sb^V e a AmB-D no tratamento da LTA em pacientes hospitalizados.

MÉTODOS

Desenho

Foi desenvolvido um modelo econômico para avaliar a custo-efetividade das três alternativas de uso intravenoso disponíveis no Brasil para o tratamento da LTA. Esse modelo foi constituído de uma árvore de decisão de quatro semanas seguida por ciclos de Markov com tempo total de 12 meses, para as perspectivas da instituição hospitalar e do gestor público da saúde.

Fonte de dados do modelo

Nós avaliamos retrospectivamente os dados de pacientes que receberam tratamento para LTA de janeiro de 2006 a dezembro de 2012 em um hospital universitário do nordeste brasileiro que possui 333 leitos e uma unidade de referência no tratamento de doenças infectocontagiosas. Na instituição, a farmacoterapia dos pacientes com leishmaniose é baseado nas diretrizes nacionais do Ministério da Saúde do Brasil^{4, 5}. Pacientes elegíveis incluíram aqueles com diagnóstico de LTA, tratados com Sb^V, AmB-D ou L-AmB, com idade igual ou superior a 18 anos no período do internamento. Os dados dos pacientes que iniciaram tratamento em 2012 foram coletados até 2013, após completado 1 ano de tratamento. Foram excluídos pacientes com ausência de dados nos prontuários.

As informações clínicas como histórico médico, presença de comorbidades, ocorrência de efeitos adversos, complicações durante o internamento e desfechos em saúde foram extraídas dos prontuários dos pacientes incluídos. Os dados de consumo como medicamentos utilizados, exames laboratoriais e de imagem realizados, consultas com especialistas e diárias hospitalares, foram obtidas do sistema informatizado de gestão hospitalar da instituição onde os pacientes foram tratados.

Tratamento das leishmanioses e reembolso no sistema público brasileiro

No Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro, o reembolso de um tratamento é definido por uma tabela pré-fixada oficial (TABELA SUS) que define os valores de acordo com o Código

Internacional de Doenças (CID) que gerou a hospitalização. Essa tabela descreve ainda os valores a serem repassados pelos procedimentos e exames realizados, assim como por alguns medicamentos específicos. Em determinadas situações, no lugar do reembolso, o sistema fornece os medicamentos diretamente, como é o caso das leishmanioses, em que o Sb^V e L-AmB são adquiridos e fornecidos pelas esferas de saúde estadual e federal, respectivamente, enquanto a AmB-D é adquirida pelo próprio hospital. O Sb^V está disponível para qualquer paciente com diagnóstico confirmado ou suspeito de leishmaniose. Aqueles indivíduos que tenham falhado duas vezes ou tenham sido intolerantes ao Sb^V são tratados com AmB-D, desde que não apresentem contraindicações. Por sua vez, L-AmB é destinada exclusivamente para pacientes que atendam aos critérios da diretriz nacional, que restringe seu uso para idosos, crianças com até 1 ano, indivíduos que tenham apresentado falha terapêutica ou intolerância ao Sb^V e à AmB-D^{4,5}.

Modelo econômico

Uma “linha do tempo” no modelo Markov foi construída para avaliar o custo do tratamento e a relação de custo-efetividade entre a L-AmB e as alternativas comparadas (Sb^V e AmB-D). Os estados de transição do modelo foram definidos de acordo com os desfechos descritos na diretriz brasileira, a qual descreve que um paciente pode: 1. Completar o tratamento com o medicamento iniciado até definição de cura ou reposta clínica satisfatória; 2. Finalizar o tratamento com melhora e apresentar recidiva em até 12 meses; 3. Mudar de alternativa precocemente por falha terapêutica ou por reação adversa; 4. Óbito.

Estrutura do modelo para análise de decisão

O modelo analítico consistiu de uma árvore de decisão seguida por ciclos de Markov, como é representado na figura 1.

Árvore de decisão: Uma árvore de decisão descreveu as vias possíveis para cada tratamento avaliado. O tempo definido nesta etapa foi baseado no tempo médio de um tratamento de sucesso com AmB-D, por ser de maior duração entre as três alternativas avaliadas, a fim de uniformizar o tempo de observação do tratamento inicial.

Ciclos de Markov para evolução durante 12 meses: É esperado que o tempo de seguimento de 30 dias seja suficiente para avaliar a resposta clínica de pacientes com LTA. No entanto, considera-se recidiva da doença quando há surgimento de sinais clínicos ou lesões, sem a possibilidade de uma reinfecção, dentro de até um ano após finalizado o tratamento^{4,5}. Dessa

forma, a árvore de decisão de 30 dias foi estendida com ciclos de Markov até um total de 12 meses (1 ano). Os ciclos de Markov consistiram dos seguintes estados de saúde:

1. Sucesso terapêutico - Resolução dos sinais e sintomas sem recidiva em até 12 meses;
2. Mudança de tratamento por:
 - Falha terapêutica - Ausência de resposta clínica ou recidiva até 12 meses após finalizado o tratamento,
 - Efeito adverso grave - (nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, cardiotoxicidade);
3. Óbito.

As análises estatísticas foram realizadas nos pacotes estatísticos STATA 12.0 e SPSS 20.0. Para a modelagem econômica foi utilizado o *software* TreeAge Pro 2011.

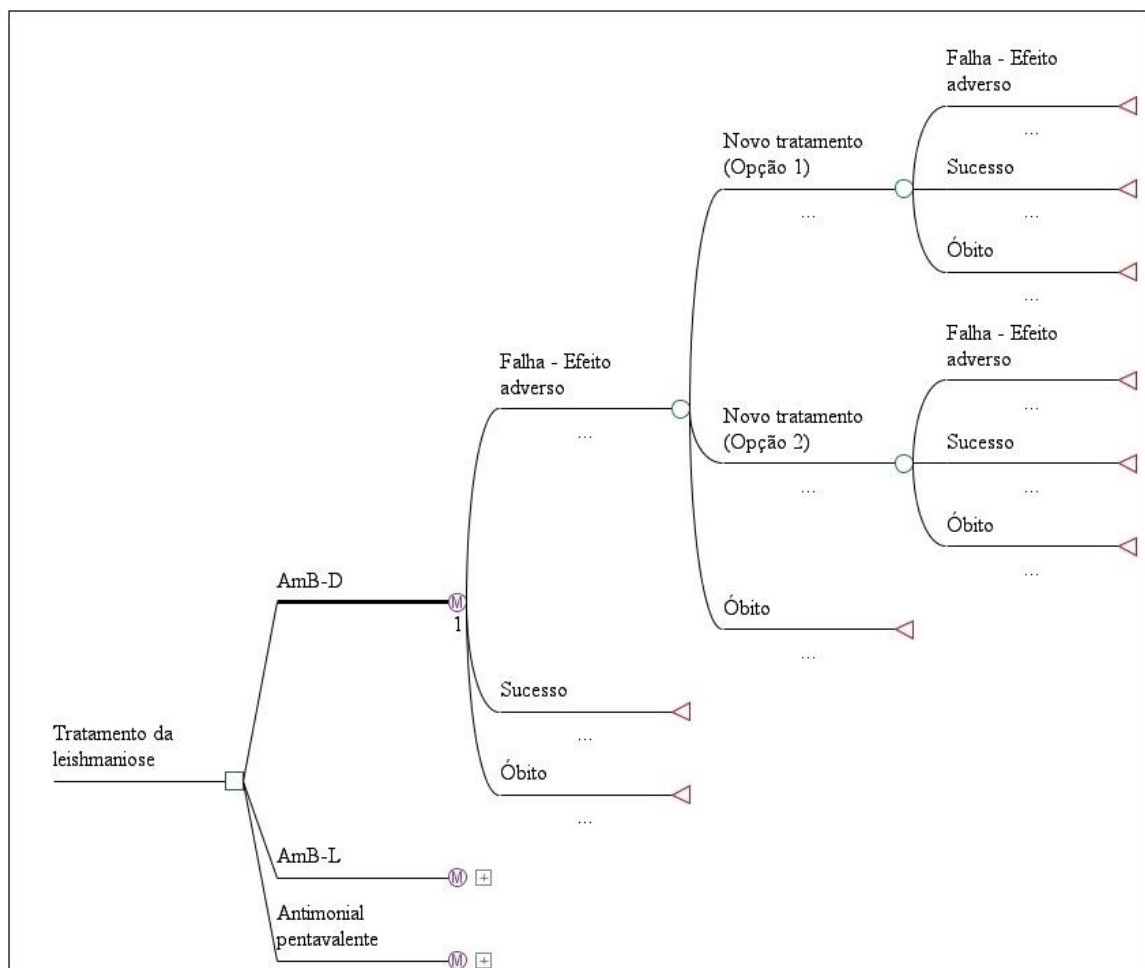


Figura 1. Estrutura do modelo econômico utilizado, composto por uma árvore de decisão seguida por ciclos de Markov.

Legenda: AmB-D – anfotericina B desoxicolato; L-AmB – anfotericina B lipossomal.

☐ Indica cópia da linha de Markov descrita em “1”.

Premissas do modelo: Algumas premissas foram assumidas para o modelo, baseadas na diretriz nacional e nos dados observados na coorte histórica realizada.

1. Pacientes que necessitaram de um novo tratamento no período de até 12 meses após finalizado o anterior foram considerados como falha terapêutica.
2. Os casos de reinternação após 12 meses de considerados como sucesso de um tratamento foram considerados como casos de reinfeção.
3. Nas situações em que os pacientes foram tratados para leishmaniose antes do período de inclusão na coorte, e houve recidiva, os dados anteriores não foram computados no modelo.
4. As mudanças de tratamento por falha terapêutica ou efeitos adversos foram inseridas como uma única linha temporal no modelo.
5. Nos estados de transição por falha terapêutica ou efeitos adversos, foram inseridas no modelo as duas outras opções de tratamento e suas respectivas probabilidades de uso.

Parâmetros de entrada no modelo:

Para cada um dos tratamentos, os parâmetros utilizados no modelo como proporção de sucessos, óbitos, mudanças de tratamento por falha/efeitos adversos e o tempo para transição foram baseados na coorte realizada para esse fim. Na tabela 1 são apresentadas as proporções de transição entre os estados e demais variáveis utilizadas do modelo.

Custos: Os custos por unidade de recurso de saúde consumida são apresentados para a perspectiva do hospital e do gestor em saúde na tabela 2. A fim de uniformizar os custos ao longo do tempo observado, foram utilizados nas análises os valores atuais (2015). Valores unitários relacionados às diárias hospitalares, procedimentos e suporte diagnóstico foram extraídos da TABELA SUS e valores referentes a medicamentos e materiais médico-hospitalares consumidos foram extraídas do sistema de gestão hospitalar, exceto Sb^V e L-AmB, como descrito anteriormente. O valor do Sb^V e da L-AmB foram obtidos da lista de preços oficial nacional CMED¹⁹.

Tabela 1. Probabilidades de transição e demais variáveis do modelo econômico

Variável	Valor
Probabilidade de transição entre os tratamentos	
AmB-D para AmB-L	0,74
AmB-D para Sb ^V	0,24
AmB-L para AmB-D	0,28
AmB-L - Re-tratamento	0,56
AmB-L para Sb ^V	0,13
Sb ^V para L-AmD	0,60
Sb ^V para AmB-L	0,37
Probabilidade de sucesso nos tratamentos	
AmB-D	0,57
AmB-L	0,83
Sb ^V	0,20
Probabilidade de óbito	
	0,03
Tempo para mudança de tratamento em caso de falha / efeito adverso (Em dias)	
Grupo AmB-D em caso de MUDANÇA DE TRATAMENTO	12
Grupo AmB-L em caso de MUDANÇA DE TRATAMENTO	19
Grupo Sb ^V em caso de MUDANÇA DE TRATAMENTO	21
Número de diárias hospitalares	
Grupo AmB-D em caso de SUCESSO	30
Grupo AmB-D em caso de MUDANÇA DE TRATAMENTO	42,5
Grupo AmB-L em caso de SUCESSO	16
Grupo AmB-L em caso de MUDANÇA DE TRATAMENTO	51
Grupo Sb ^V em caso de SUCESSO	29
Grupo Sb ^V em caso de MUDANÇA DE TRATAMENTO	31,5
Dose acumulada de AmB-L	20mg
Peso dos pacientes	60Kg

AmB-D – anfotericina B desoxicolato; **L-AmB** – anfotericina B lipossomal;
Sb^V – antimonial pentavalente

No cálculo dos custos na árvore de decisão foram somados: 1. O custo de um tratamento completo com cada medicamento utilizado no tratamento inicial (sem mudança de tratamento); 2. Custos com despesas hospitalares (Exames diagnósticos e de monitoramento, medicamentos para o tratamento de comorbidades ou efeitos adversos, diárias de hospitalização - incluindo hotelaria e profissionais). A partir dessa soma, foi obtido o “custo médio por dia de hospitalização em um tratamento de sucesso”. Similarmente, foi calculado o “custo médio por dia de hospitalização em um tratamento onde houve necessidade de mudança de tratamento”. Os custos utilizados no modelo estão descritos na tabela 2.

Análises de sensibilidade

Foi realizada inicialmente uma análise de sensibilidade para identificar as variáveis que apresentaram maior impacto nos resultados e em seguida foi conduzida e uma análise de sensibilidade probabilística para produzir a versão de um limite de confiança em torno da razão de custo-efetividade estimada. Por fim, diante da incerteza em relação a alguns parâmetros,

análises de sensibilidade univariadas foram realizadas para avaliar a robustez dos resultados do modelo.

Tabela 2. Custos por recurso de saúde consumido, utilizados no modelo econômico.

Custos	Valor (R\$)
Custos com despesas hospitalares*	
Grupo AmB-D em caso de SUCESSO	4.126,17
Grupo AmB-D em caso de MUDANÇA DE TRATAMENTO	4.746,02
Grupo AmB-L em caso de SUCESSO	1.939,05
Grupo AmB-L em caso de MUDANÇA DE TRATAMENTO	6.742,18
Grupo Sb ^V em caso de SUCESSO	3.714,49
Grupo Sb ^V em caso de MUDANÇA DE TRATAMENTO	4.096,09
Custos com o medicamento**	
Grupo AmB-D em caso de SUCESSO	609,00
Grupo AmB-D em caso de MUDANÇA DE TRATAMENTO	25.306,33
Grupo AmB-L em caso de SUCESSO	34.000,00
Grupo AmB-L em caso de MUDANÇA DE TRATAMENTO	44.041,00
Grupo Sb ^V em caso de SUCESSO	328,89
Grupo Sb ^V em caso de MUDANÇA DE TRATAMENTO	13.695,00
Valor unitário dos medicamentos	
Valor Unitário da AmB-D	21,00
Valor unitário da AmB-L	1.365,00
Valor unitário do Sb ^V	5,77

* Custo médio das despesas hospitalares referentes ao tratamento completo. Inclui diárias hospitalares, atendimento de especialistas, medicamentos para tratar comorbidades e exames para diagnóstico e monitoramento.

** Farmacoterapia da leishmaniose

AmB-D – anfotericina B desoxicolato; **L-AmB** – anfotericina B lipossomal;

Sb^V – antimônio pentavalente

Avaliação econômica em saúde

Os desfechos básicos do modelo foram os custos totais (incluindo diagnóstico, tratamento e monitoramento), taxa de cura, incidência de efeitos adversos, taxa de mudança de tratamento por falha ou efeito adverso e tempo de hospitalização. Dessa forma, os valores líquidos atuais e a razão de custo-efetividade foram calculadas para cada estratégia e utilizadas para a comparação entre as mesmas através da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) e do Benefício Monetário Líquido (BML).

RESULTADOS

Nos sete anos definidos para a coorte histórica que foi utilizada como fonte de dados para as análises econômicas, um total de 73 pacientes preencheram os critérios de inclusão. Na tabela 3 são apresentadas as informações gerais dos pacientes hospitalizados para o tratamento da LTA de 2006 a 2012.

Tabela 3. Características gerais dos pacientes incluídos em cada grupo do estudo retrospectivo.

Característica	Tratamento inicial						p Valor
	Sb ^V (N = 15)		AmB-D (N = 23)		AmB-L (N=35)		
Idade, Media(DP)	47	(20,0)	45	(17,89)	46,2	(18,22)	0,977
Sexo - Maculino, n(%)	10	(66,7)	20	(87,0)	28	(80,0)	0,316
Peso, Media(DP)	58,8	(15,8)	62,8	(17,0)	60,5	(9,13)	0,849
Tempo total na coorte em dias, Mediana(Min-Máx)	37	(20 - 627)	45	(12 - 831)	56,8	(8 - 429)	0,342
Presença de comorbidades, n(%)	13	(86,7)	19	(82,6)	21	(60,0)	0,066
Co-infecção HIV/HTLV	0	(0)	2	(8,7)	3	(8,6)	0,499
Cardiovasculares	1	(6,7)	7	(30,4)	9	(25,7)	0,213
Respiratórias	1	(6,7)	3	(13,0)	3	(8,6)	0,776
Outras infecções	3	(20,0)	8	(34,8)	5	(14,3)	0,178
Outras	5	(33,3)	2	(8,7)	5	(14,3)	0,120
Tratamento prévio para leishmaniose, n(%)	2	(13,3)	13	(56,5)	8	(22,9)	0,006
<i>Medicamento</i>							
Sb ^V , n(%)	1	(4,3)	12	(52,2)	5	(21,7)	0,203
Sb ^V / AmB-D, n(%)	0	-	1	(4,3)	3	(13,0)	

Sb^V – antimonial pentavalente; AmB-D – anfotericina B desoxicolato; L-AmB – anfotericina B lipossomal; DP – desvio padrão; N – total de pacientes em cada grupo; n – número de eventos observados

Efeitos

No estudo retrospectivo utilizado como base para o modelo econômico, os pacientes que iniciaram tratamento com L-AmB apresentaram a maior taxa sucesso terapêutico em comparação à AmB-D ou Sb^V. Na tabela 4 são descritos os principais desfechos observados nos três grupos de tratamento e as medidas de efetividade que foram utilizadas no modelo.

Tabela 4. Frequência dos principais desfechos observados em cada grupo do estudo retrospectivo.

Desfecho	Medicamento			RR	IC95%	P Valor
	Sb ^V (N = 15)	n	%			
	AmB-D (N = 23)					
	AmB-L (N = 35)					
Melhora/Cura	Sb ^V	3	20,0%	1,00	-	-
	AmB-D	13	56,5%	2,83	(0,96 - 8,33)	0,060
	AmB-L	29	82,9%	4,14	(1,48 - 11,61)	0,007
Nefrotoxicidade	Sb ^V	6	40,0%	1,00	-	-
	AmB-D	18	78,3%	1,96	(1,01 - 3,79)	0,046
	AmB-L	16	45,7%	1,14	(0,56 - 2,35)	0,717
Hepatotoxicidade	Sb ^V	2	13,3%	1,00	-	-
	AmB-D	1	0	0,33	(0,03 - 3,34)	0,345
	AmB-L	1	2,9%	0,21	(0,02 - 2,22)	0,197
Outra toxicidade	Sb ^V	4	26,7%	1,00	-	-
	AmB-D	1	4,3%	0,16	(0,02 - 1,34)	0,092
	AmB-L	1	2,9%	0,11	(0,01 - 0,89)	0,039
Mudança de tratamento por toxicidade	Sb ^V	6	40,0%	1,00	-	-
	AmB-D	8	34,8%	0,78	(0,29 - 2,13)	0,631
	AmB-L	4	11,4%	0,34	(0,17 - 0,70)	0,004

N – total de pacientes em cada grupo; n – número de eventos observados; Sb^V – antimonial pentavalente; AmB-D – anfotericina B desoxicolato; L-AmB – anfotericina B lipossomal; RR – Risco relativo; IC – intervalo de confiança;

No modelo de Markov, a análise do seguimento apresentada na figura 2 mostrou que após 2 meses da admissão, 82,6% (81,9%; 83,4%) dos pacientes que iniciaram o tratamento com L-AmB seriam considerados como sucesso terapêutico. Para aqueles tratados com AmB-D e Sb^V essa proporção seria de 22,0% (21,2%; 28,8%) e 19,9% (18,9%; 20,5%), respectivamente. Ao final dos 12 meses de seguimento, 100% dos pacientes que entraram no modelo em uso de L-AmB seriam considerados como sucesso, enquanto essa proporção no grupo AmB-D seria de 77,4% (76,6%; 78,2%) e no grupo Sb^V seria de 72,2% (71,3%; 73,1%).

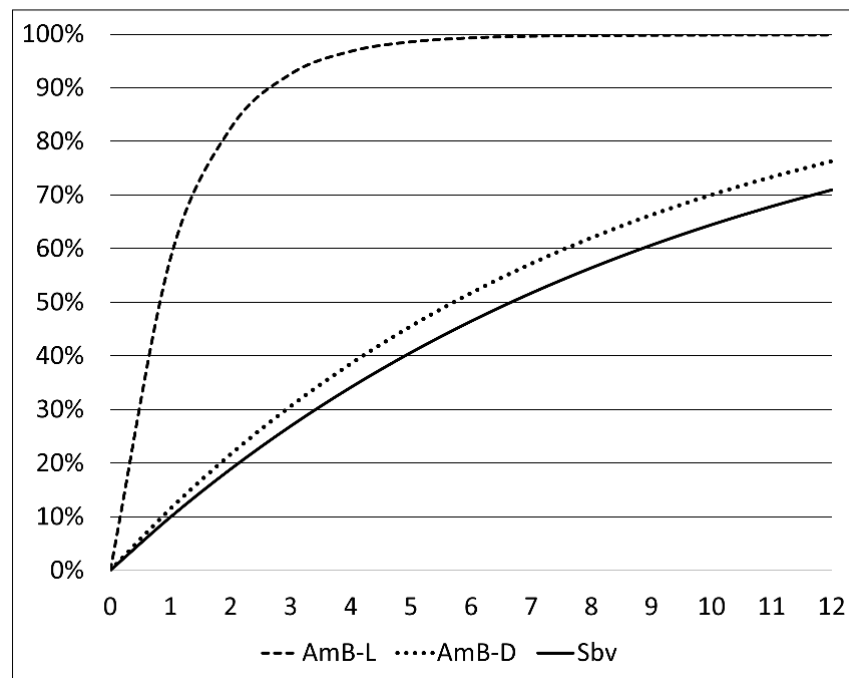


Figura 2. Evolução da taxa de sucesso terapêutico dos tratamentos comparados no modelo de Markov durante 12 meses.

Legenda: Sb^V – antimonial pentavalente; AmB-D – anfotericina B desoxicolato; L-AmB – anfotericina B lipossomal

Custos totais

Após 12 meses de tratamento, o grupo tratado inicialmente com Sb^V apresentou o menor custo médio R\$ 13.242,12 (DP = R\$ 7.352,08), seguido pelo grupo que iniciou com AmB-D 18.244,67 (DP = R\$ 10.830,03) e o maior custo médio foi atribuído ao tratamento iniciado com L-AmB R\$ 39.692,37 (DP = R\$ 1.845,40).

Custo-efetividade

A comparação entre os três tratamentos avaliados não demonstrou dominância para nenhum deles. Para o desfecho sucesso terapêutico, L-AmB apresentou uma RCEI de R\$ 65.875,63 em relação ao Sb^V e de R\$ 85.790,80 na razão com a AmB-D. Foi observado ainda uma RCEI de R\$ 65.891,55 na comparação da L-AmB com a AmB-D. Na figura 3 são comparadas as relações de custo-efetividade entre as alternativas terapêuticas inseridas no modelo de econômico.

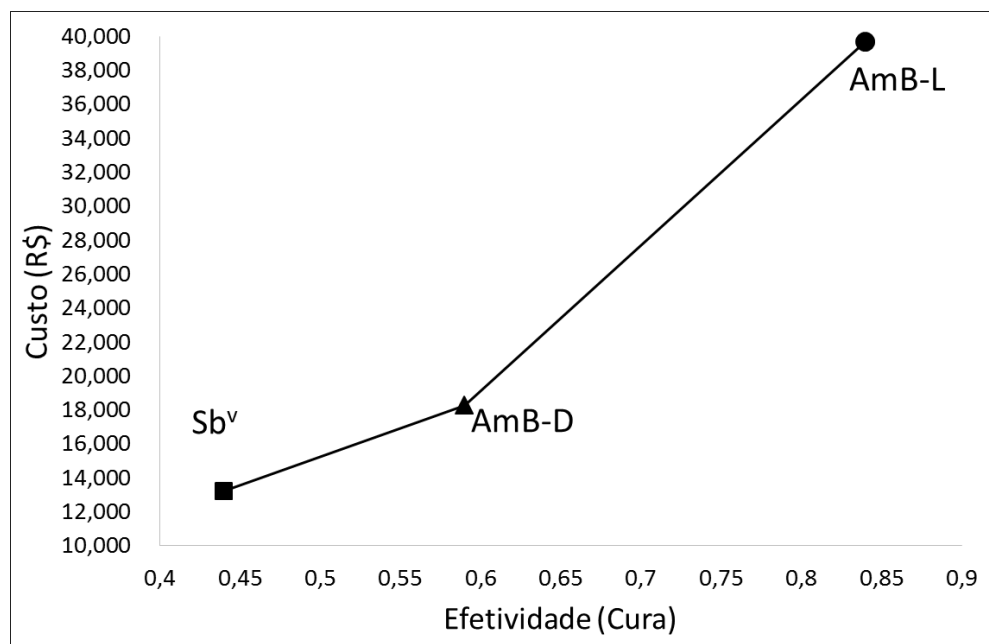


Figura 3. Curva da relação custo-efetividade na comparação entre os tratamentos avaliados.

Legenda: Sb^V – antimônio pentavalente; AmB-D – anfotericina B desoxicolato; L-AmB – anfotericina B lipossomal

Entre as variáveis apresentadas no modelo, o valor unitário da L-AmB (Frasco-Ampola de 50mg) foi a que apresentou maior impacto nos custos totais dos tratamentos, como pode ser observado no diagrama de tornado (Figura 4).

Dessa forma, uma análise de sensibilidade foi realizada através da oscilação do valor unitário da L-AmB em um modelo de simulação de Monte Carlo (Figura 5), a fim de observar o impacto da redução desse valor sobre o BML, em função da Disposição-a-Pagar (DAP) para a perspectiva do sistema de saúde. Nessa análise foi observado que ao atribuir um valor unitário de R\$ 460,00 à L-AmB, o Sb^V passaria a sofrer dominância completa dos demais tratamentos. Por fim, ao reduzir o valor unitário para R\$ 200,00, o custo total médio de um tratamento iniciado com L-AmB atingiria o custo total médio atualmente pago por um tratamento iniciado com Sb^V (DAP atual). Essa interseção ocorreria no mesmo ponto de DAP em que o BML do tratamento com L-AmB passaria a ser superior ao BML observado com AmB-D (Figura 6).

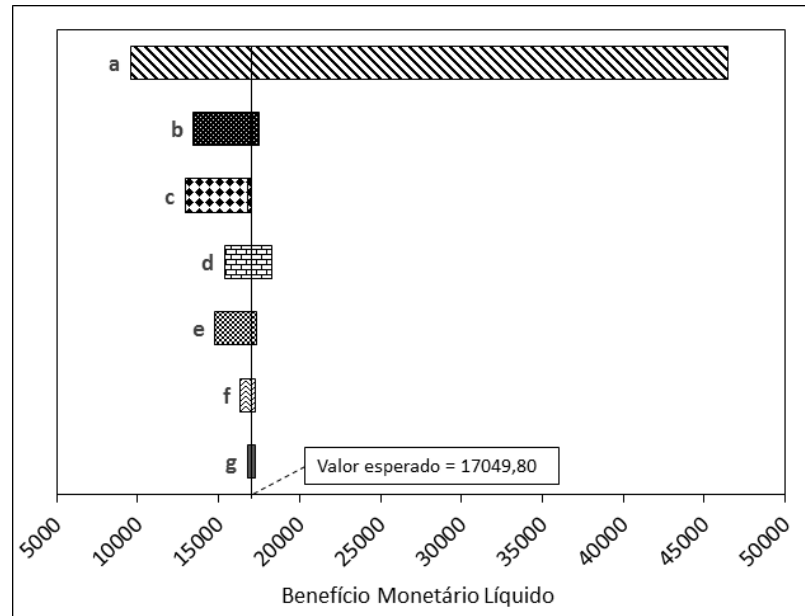
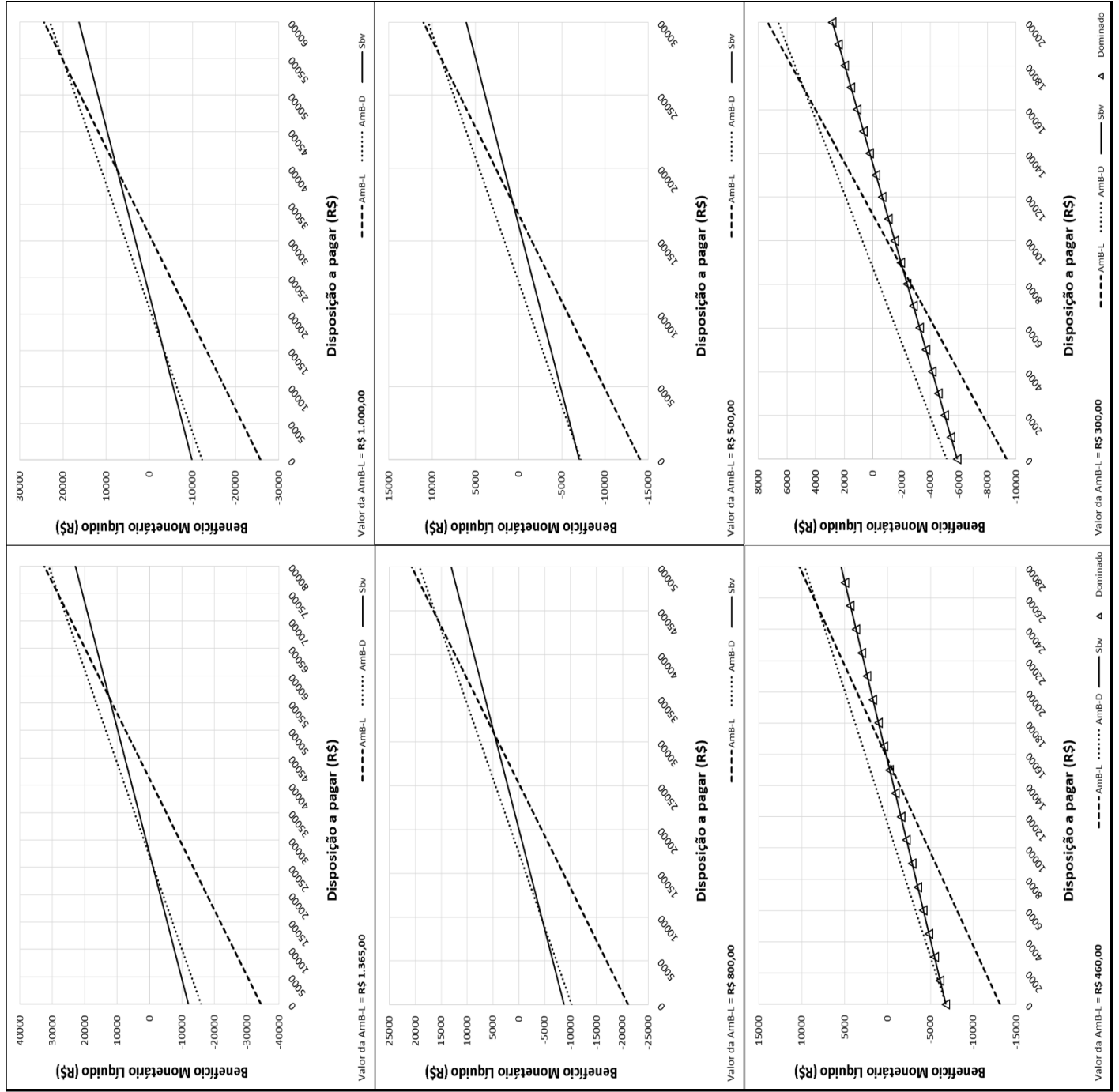


Figura 4. Diagrama de tornado com *ranking* das variáveis com maior impacto sobre os resultados do modelo.

Legenda: (a) Valor unitário da L-AmB; (b) Tempo de tratamento com AmB-D em caso de mudança de tratamento; (c) Custos com as despesas hospitalares no grupo AmB-D em caso de mudança de tratamento; (d) Custo com as despesas hospitalares no grupo L-AmB em caso de mudança de tratamento; (e) Tempo de tratamento com L-AmB em caso de sucesso; (f) Tempo de tratamento com Sb^V em caso de sucesso; (g) Tempo de tratamento com AmB-D em caso de sucesso.



Legenda:

- Sb^V – antimonial pentavalente;
- Amb-D – anfotericina B desoxicolato;
- L-Amb – anfotericina B lipossomal

Figura 5. Simulação de Monte Carlo com variação do valor unitário da L-Amb em função da disposição-a-pagar e o impacto sobre o Benefício Líquido no tratamento da leishmaniose.

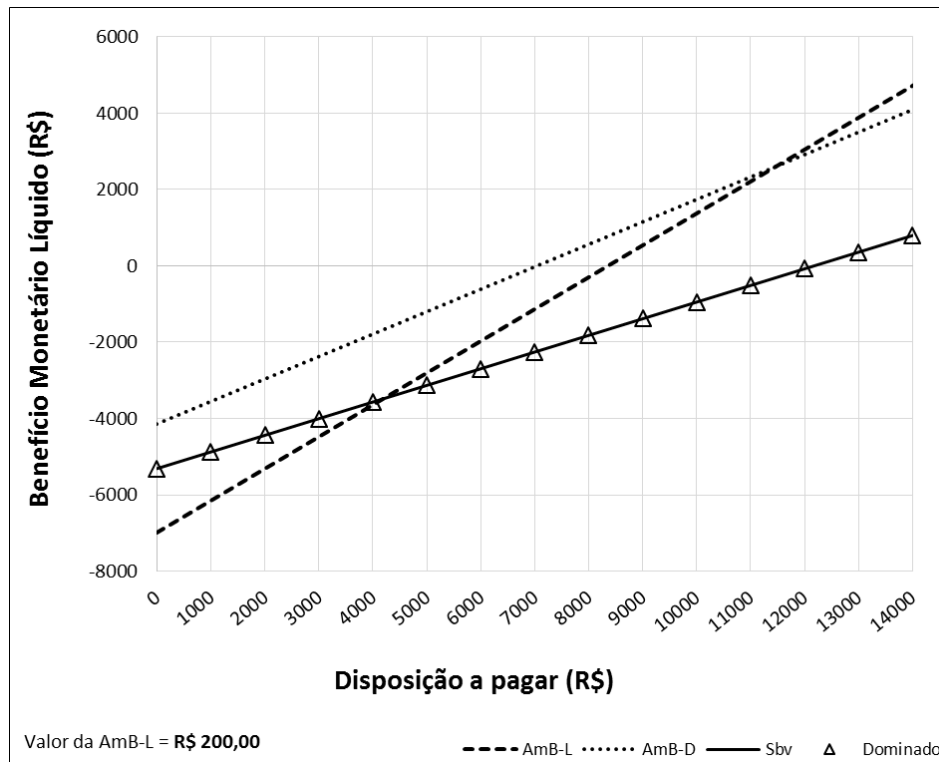


Figura 6. Simulação de Monte Carlo para análise do Benefício Monetário Líquido com valor unitário da L-AmB igual a R\$ 200,00.

Legenda: **Sb^V** – antimonial pentavalente; **AmB-D** – anfotericina B desoxicolato; **L-AmB** – anfotericina B lipossomal

A realização do teste sensibilidade univariado mostrou que com uma DAP de R\$ 24.000,00, a probabilidade de L-AmB ser mais custo-efetiva que os demais tratamentos foi de 40% e que essa probabilidade atingiria 90% para uma DAP de R\$ 42.000,00, com o valor unitário atual da L-AmB.

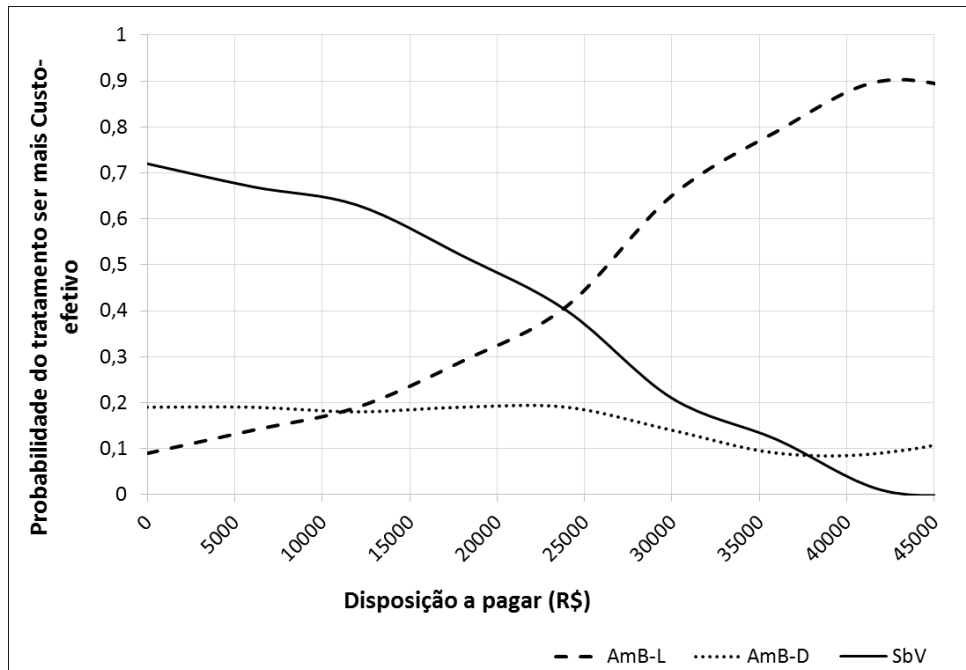


Figura 7. Curva de aceitabilidade da L-AmB versus Sb^V e L-AmB no tratamento da leishmaniose.

Legenda: Sb^V – antimonial pentavalente; **AmB-D** – anfotericina B desoxicolato; **L-AmB** – anfotericina B lipossomal

DISCUSSÃO

No presente estudo foi possível observar que o uso da L-AmB como terapia de primeira linha, em pacientes com LTA, pode ser uma medida custo-efetiva para a perspectiva tanto do sistema de saúde como para hospitais brasileiros. Esse resultado dependeria, no entanto, da possibilidade de reordenação do custo de aquisição do medicamento e do valor médio que o sistema esteja disposto a pagar por paciente tratado.

Durante a análise dos desfechos nos tratamentos observados retrospectivamente, L-AmB mostrou-se mais efetiva e segura que as duas outras alternativas comparadas, com taxa de cura quatro vezes maior que com Sb^V e cerca de 1,5 vezes superior à AmB-D. O tratamento com L-AmB esteve ainda associado a menores taxas de efeitos adversos severos e da necessidade de mudança precoce de tratamento resultante desses eventos. Essa vantagem já tem sido demonstrada em outros estudos^{7, 8, 11, 13, 14} e é utilizada como subsídio em países que possuem

menor incidência da infecção e maior aporte orçamentário ou em serviços de saúde com financiamento privado, para justificar a utilização da L-AmB como terapia inicial nos casos de leishmaniose²⁰. Ainda que exista certa limitação nas evidências de superioridade da L-AmB em relação à sua efetividade e segurança no tratamento das leishmanioses, especialmente na forma tegumentar, os estudos de pequeno porte têm sustentado a tomada de decisão terapêutica, diante da falta de estudos melhor delineados e da escassez de alternativas terapêuticas⁶. Essas condutas têm sido reforçadas também por estudos maiores que demonstraram a segurança da L-AmB quando comparada à AmB-D no tratamento de infecções fúngicas^{11, 21-23}.

Distintamente dos países desenvolvidos, o elevado custo da L-AmB é uma importante barreira para ampliação do seu acesso para o tratamento das leishmanioses nos países em desenvolvimento que são, fatalmente, os mais afetados pela doença¹⁸. Esse acesso é dificultado ainda pela ausência de análises econômicas de boa qualidade ou que tenham alicerce na realidade local, as quais deveriam subsidiar esses sistemas de saúde na tomada de decisões em sentido diferente. Entretanto, essa lacuna induz esses sistemas a definir os tratamentos de primeira linha com base nos custos diretos de aquisição dos medicamentos^{6, 18}. Diante dessa perspectiva, construímos um modelo capaz de demonstrar que o custo total de um tratamento de leishmaniose para um paciente hospitalizado, mesmo o iniciado com uma das alternativas de primeira linha, tem um custo elevado para o sistema. Esse custo total está relacionado, principalmente, à frequente necessidade de mudança no tratamento por efeitos adversos e/ou falha terapêutica observados com Sb^V e AmB-D. Dessa forma, nossos dados podem prover informações ao sistema de saúde local a fim de revisar sua política no tratamento das leishmanioses, em especial para os pacientes que necessitem de hospitalização.

Através da oscilação do valor da L-AmB na simulação de Monte Carlo, o modelo demonstrou que a amplitude entre as razões de custo-efetividade das três alternativas comparadas pode ser reduzida com a negociação do preço da L-AmB e com a revisão da DAP do sistema de saúde para as leishmanioses. A redução no valor de aquisição da L-AmB pelo fabricante GILEAD tem sido realizada por diversos países, inclusive pelo Brasil. No entanto, em nosso país, esse subsídio limita-se apenas a atender casos especiais, conforme diretriz do ministério da saúde brasileiro, enquanto a grande maioria dos pacientes iniciam seu tratamento com os medicamentos menos efetivos, mais tóxicos e que produzem maior tempo de hospitalização. Essas informações devem, portanto, ser utilizadas pelos tomadores de decisão para definir uma DAP economicamente viável para o sistema de saúde e que leve em consideração a redução no

tempo de tratamento e no risco de efeitos adversos sérios que é obtida pela L-AmB, em comparação aos tratamentos de primeira linha.

A modelagem de Markov, baseada no estudo retrospectivo que realizamos, aparentemente permitiu uma maior aproximação dos resultados observados com os valores reais, uma vez que considerou os estados de transição possíveis entre os tratamentos para a definição dos custos totais. Dessa forma, foi possível atribuir ao modelo a substituição desses medicamentos, nos casos de efeitos adversos ou falha, e as consequentes repercussões dessas mudanças como o prolongamento no tempo de hospitalização e o custo com o novo medicamento utilizado. De forma interessante, esse modelo demonstrou que reduções no valor da L-AmB produziriam também redução significativa nos custos totais dos demais tratamentos e uma elevação na efetividade final, uma vez que grande parte dos pacientes que apresentam intolerância ou falha às terapias de primeira linha, tendem a utilizar a L-AmB como alternativa. Essa inter-relação entre os tratamentos, aliada à elevada taxa de falha e de efeitos adversos associados ao Sb^V e à AmB-D, fez com que na análise de sensibilidade que considerou o BML das alternativas, essa medida somente sofresse uma inversão importante após uma grande redução no valor unitário da L-AmB.

A utilização de um modelo econômico baseado em dados retrospectivos, para análise de decisão em saúde, pode ser considerada como uma das principais limitações deste estudo. No entanto, esse tipo de origem de dados tem sido associado a maior facilidade no cálculo com diferentes critérios (análise de sensibilidade), o que foi essencial para o modelo que utilizamos por favorecer uma grande amplitude no BML, conforme as oscilações da principal variável preditora dos custos totais (o valor de aquisição da L-AmB) e da DAP do sistema de saúde. Além disso, não houve perda por ausência de dados de evolução clínica nos prontuários dos pacientes, o que aumenta a confiabilidade sobre os mesmos.

As diferenças observadas entre os grupos de tratamento, como o número de pacientes ou a presença de comorbidades, observadas na tabela 3, podem ser descritas como possíveis fontes de viés dos dados utilizados no modelo. Contudo, durante as análises de sensibilidade, as mudanças desses e de outros parâmetros nas simulações realizadas não demonstraram impacto importante sobre os resultados finais das medidas de custo-efetividade, o que pode ser justificado pelo grande tamanho do efeito esperado quando é comparada a efetividade da L-AmB *versus* Sb^V e a taxa de mudança de tratamento por efeitos adversos na comparação entre

L-AmB e AmB-D, como já descrito em estudos prévios⁶.

CONCLUSÃO

Anfotericina B lipossomal se mostrou uma alternativa com potencial de ser custo-efetiva frente ao antimônio pentavalente e à formulação convencional da anfotericina B, como resultado da sua maior efetividade, segurança e redução do tempo de hospitalização de pacientes com leishmaniose tegumentar americana. O grau do benefício obtido é dependente, no entanto, do nível de redução no valor de aquisição da L-AmB e da revisão pelo gestor do sistema saúde ou do hospital sobre o valor da DAP para a condição de saúde estudada.

REFERÊNCIAS

1. Okwor I, Uzonna J. Social and Economic Burden of Human Leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;94(3):489-93.
2. World Health Organization. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis. Geneva: 2010.
3. Lainson R, Shaw JJ. Epidemiology and ecology of leishmaniasis in Latin-America. *Nature.* 1978;273(5664):595-600.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. Brasília: 2007.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Leishmaniose visceral grave: normas e condutas. Brasília: 2006.
6. Tuon FF, Amato VS, Graf ME, Siqueira AM, Nicodemo AC, Amato Neto V. Treatment of New World cutaneous leishmaniasis--a systematic review with a meta-analysis. *Int J Dermatol.* 2008;47(2):109-24.
7. Gradoni L, Soteriadou K, Louzir H, Dakkak A, Toz SO, Jaffe C, et al. Drug regimens for visceral leishmaniasis in Mediterranean countries. *Trop Med Int Health.* 2008;13(10):1272-6.
8. Laguna F, Lopez-Velez R, Pulido F, Salas A, Torre-Cisneros J, Torres E, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. Spanish HIV-Leishmania Study Group. *AIDS.* 1999;13(9):1063-9.

9. Thakur CP, Sinha GP, Pandey AK. Comparison of regimens of amphotericin B deoxycholate in kala-azar. *Indian J Med Res.* 1996;103:259-63.
10. Burgess DS, Hastings RW. A comparison of dynamic characteristics of fluconazole, itraconazole, and amphotericin B against *Cryptococcus neoformans* using time-kill methodology. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2000;38(2):87-93.
11. Johansen HK, Gotzsche PC. Amphotericin B lipid soluble formulations vs amphotericin B in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(3):CD000969.
12. Sahay AS, Jha TK. Amphotericin B in resistant visceral leishmaniasis. *Indian Pediatr.* 1996;33(6):499-501.
13. di Martino L, Davidson RN, Giacchino R, Scotti S, Raimondi F, Castagnola E, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in children with liposomal amphotericin B. *J Pediatr.* 1997;131(2):271-7.
14. Figueras Nadal MC, Garcia de Miguel MJ, Asensi Botet F, Velasco Bernardo R, Canals Baeza A, Ausin Aoiz I. [Short course treatment for visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B in immunocompetent patients]. *An Pediatr (Barc).* 2003;59(6):535-40.
15. Sundar S, Chakravarty J, Agarwal D, Rai M, Murray HW. Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med.* 2010;362(6):504-12.
16. Sundar S, Singh A, Agarwal D, Rai M, Agrawal N, Chakravarty J. Safety and efficacy of high-dose infusions of a preformed amphotericin B fat emulsion for treatment of Indian visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(5):700-3.
17. Sundar S, Mehta H, Suresh AV, Singh SP, Rai M, Murray HW. Amphotericin B treatment for Indian visceral leishmaniasis: conventional versus lipid formulations. *Clin Infect Dis.* 2004;38(3):377-83.
18. Mistro S, Rodrigues M, Rosa L, Camargo M, Badaro R. Liposomal Amphotericin B drug access for the treatment of leishmaniasis in Brazil. *Trop Med Int Health.* 2016.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Brasília: 2015 Oct 06. Report No.
20. Solomon M, Pavlotzky F, Barzilai A, Schwartz E. Liposomal amphotericin B in comparison to sodium stibogluconate for *Leishmania braziliensis* cutaneous leishmaniasis in travelers. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(2):284-9.
21. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol.* 1997;98(3):711-8.

22. Wade RL, Chaudhari P, Natoli JL, Taylor RJ, Nathanson BH, Horn DL. Nephrotoxicity and other adverse events among inpatients receiving liposomal amphotericin B or amphotericin B lipid complex. *Diagn Microb Infect Dis.* 2013;76(3):361-7.
23. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 2004;351(14):1391-402.