

Analisi costo/efficacia della doxofillina vs. teofillina nella terapia dell'asma cronica reversibile dell'adulto



Mario Eandi*, Elisa Berno*, Lorenzo Pradelli*

ABSTRACT

Doxofylline is a methyl-xanthine with bronchodilator activity which clinical efficacy in the treatment of asthma and COPD is equivalent to theophylline. Clinical trials proved that while doxofylline is as effective as theophylline in the treatment of asthma, it is associated with lesser side effects.

For our pharmaco-economical evaluation, we employed the data of an international multi-centric study that compared the efficacy and tolerability of 12 weeks of treatment with either theophylline 250 mg tid, or doxofylline 400 mg tid, or placebo. The efficacy was evaluated with pulmonary function tests and by recording the number of asthma attacks and beta-2 agonist puffs: doxofylline 1200 mg/day and theophylline 750 mg/day resulted equally effective, but the former resulted better tolerated, as the adverse effects were lesser in number and severity.

We performed a cost/effectiveness analysis in order to compare the two treatments, considering the perspective of the Italian health system (SSN) and of the Italian society. For the purposes of this analysis, the efficacy indices we considered were two: one simple, consisting in the number of avoided asthma attacks (AAA), and a more complex one, i.e. UATD (Utility Adjusted Therapy Days). For the construction of this index, we extracted the survival curve of the patients remaining in therapy; this curve showed that the cumulative number of therapy days is significantly greater in the doxofylline group, although the percentage of drop-outs is similar at the end of the three months: this is due to the fact that the drop-outs in the theophylline group occur earlier after treatment start. The number of therapy days was then weighed for an utility index inversely proportional to the main daily number of avoided asthma attacks, thus obtaining the UATDs.

The results of the cost/effectiveness analyses showed that doxofylline dominates theophylline treatment in asthma, as it is less expensive and more effective (in terms of AAAs and UATDs) for both considered decision-makers, i.e. Italian SSN and society. The consistency of these results was further confirmed by one-way sensitivity analyses.

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2002; 3 (2): 103-117

INTRODUZIONE

La doxofillina è un analogo teofillinico dotato di buona attività broncodilatatrice e di efficacia clinica simile a quella della teofillina nel trattamento dell'asma bronchiale e della broncopneumopatia cronico-ostruttiva (BPCO) (1-5). Nei trials comparativi l'efficacia della doxofillina, somministrata alle dosi terapeutiche indicate, è risultata significativamente superiore a quella del placebo ed equivalente a quella della teofillina (5-7).

Gli studi di farmacologia hanno evidenziato che la doxofillina, pur condividendo molte delle azioni delle xantine metilate, si differenzia per una maggior selettività d'azione sul sistema respiratorio ed una minore presenza di effetti

sistemici su altri organi ed apparati (8-14). Questa selettività d'azione della doxofillina sarebbe dovuta alla scarsa affinità con i recettori A1 e A2 dell'adenosina ed all'assenza di interferenze con i canali del calcio e con i relativi flussi ionici (8, 13, 14).

Nel corso di trials clinici è stato possibile documentare che la doxofillina, in confronto con la teofillina, produce una minore stimolazione della secrezione acida dello stomaco (15), non modifica significativamente il cronotropismo cardiaco (16), non induce effetti aritmici clinicamente rilevanti (17) e non modifica sensibilmente il ritmo del sonno (18).

Per la nostra analisi abbiamo assunto come riferimento il report di uno studio multicentrico internazionale, condotto in doppio cieco

*Farmacologia
Clinica, Università di
Torino

randomizzato su oltre 300 asmatici cronici, in cui l'efficacia e la tollerabilità a lungo termine della doxofillina per via orale sono state confrontate con quelle della teofillina e con il placebo (5). Si trattava di asmatici cronici da lunga data che presentavano una riduzione stabile della funzionalità respiratoria (FEV1 ridotto a circa il 60-65% del normale) e che ricorrevano abitualmente all'uso di beta2-stimolanti per via inalatoria. Suddivisi in quattro gruppi randomizzati, sono stati trattati per 12 settimane rispettivamente o con placebo o con teofillina alla dose di 250 mg tid o con doxofillina alle dosi di 200mg tid o di 400mg tid. Il quadro che emerge dal confronto tra teofillina e doxofillina conferma che le due xantine sono sostanzialmente equivalenti come efficacia clinica se usate alla dose giornaliera rispettivamente di 750 mg e di 1200 mg, mentre non sono equivalenti sotto il profilo della tollerabilità e della utilità nell'impiego clinico prolungato. In Italia i prodotti a base di teofillina e di doxofillina orali sono distribuiti ad un prezzo modesto, ma non è mai stata valutata la loro costo-efficacia relativa. Considerato il quadro comparativo di efficacia, tollerabilità ed utilità appare interessante costruire un modello decisionale per valutare la costo-efficacia del trattamento con doxofillina prendendo come riferimento standard la teofillina.

L'analisi costo-efficacia incrementale è stata condotta nella duplice prospettiva sia della Società sia del SSN italiano.

METODI

1. Modello decisionale

L'analisi costo efficacia è stata attuata mediante l'utilizzo di un modello decisionale predisposto ad hoc, strutturato ad albero, come rappresentato nella figura 1.

Si tratta di un'albero delle decisioni relativamente semplice. I pazienti affetti da asma cronica o da BPCO, per i quali sia indicato il trattamento con una xantina metilata, entrano alla radice dell'albero decisionale e percorrono uno dei possibili percorsi. Incontrano un primo nodo decisionale che li assegna al trattamento con teofillina 750mg/die o con doxofillina 1200mg/die. Entro l'arco temporale considerato, i soggetti attribuiti a ciascun trattamento, hanno una specifica probabilità di abbandonare la terapia o per reazione avversa al farmaco o per altri motivi. D'altra parte coloro che rimangono in trattamento possono giungere al termine del periodo considerato senza aver registrato alcun evento avverso oppure avendo denunciato uno o più reazioni avverse che non hanno comportato la sospensione della terapia.

L'albero decisionale è stato quindi alimentato con appropriati valori di probabilità, per caratterizzare i nodi probabilistici, e con valori puntuali di costo e di esito relativi a ciascun percorso, per definire gli indicatori costo/efficacia.

I dati di probabilità e di esito sono stati ottenuti, mediante opportune modifiche, dai risultati del trial clinico multicentrico internazionale di confronto diretto tra doxofillina 400mg tid e teofillina 250mg tid, condotto negli Stati Uniti (5). Alcuni parametri di consumo di risorse sono stati ottenuti mediante consultazione di un gruppo di clinici; la valorizzazione delle risorse in termini monetari è stata attuata considerando prezzi e tariffe in vigore in Italia nel giugno 2001.

2. Sintesi dei risultati del trial clinico comparativo di efficacia e tollerabilità

Il trial clinico dal quale abbiamo ricavato i dati di efficacia e tollerabilità è stato condotto in doppio cieco randomizzato a 4 gruppi paralleli, confrontando due livelli dose di doxofillina per via orale (200 e 400 mg tid), un livello dose standard di teofillina (250 mg tid) e placebo (5, 19). Poiché la dose di 200mg tid di doxofillina esplica un effetto minimale non sempre differenziabile dal placebo, ai fini della presente analisi consideriamo esclusivamente il confronto tra doxofillina 400mg tid, teofillina 250mg tid e placebo. Alcune caratteristiche demografiche e cliniche del campione utilizzato sono riportate nella tabella 1.

Ai fini della valutazione clinica gli autori hanno considerato le variazioni dei parametri di funzionalità respiratoria, la riduzione del numero di crisi d'asma e la riduzione del numero di puff di beta2-stimolante utilizzati dai pazienti. L'efficacia clinica è stata valutata ogni 2 settimane nel corso dei 3 mesi di trattamento, assumendo come valori basali di confronto quelli misurati durante la settimana precedente l'inizio del trattamento sperimentale. Per formulare il giudizio clinico di efficacia come end-point principale è stata considerata la risposta clinica misurata durante l'ultima visita di controllo, al termine del trattamento o prima dell'abbandono, in confronto intrasoggetto col relativo valore basale. La funzionalità polmonare è stata valutata due ore dopo l'assunzione del farmaco.

La tabella 2 riporta una sintesi dei dati clinici di efficacia ottenuti nel trial. Nella stessa tabella sono riportati i drop-out entro 3 mesi, i drop-out per reazioni avverse ed il numero di soggetti che hanno registrato almeno una reazione avversa ai farmaci.

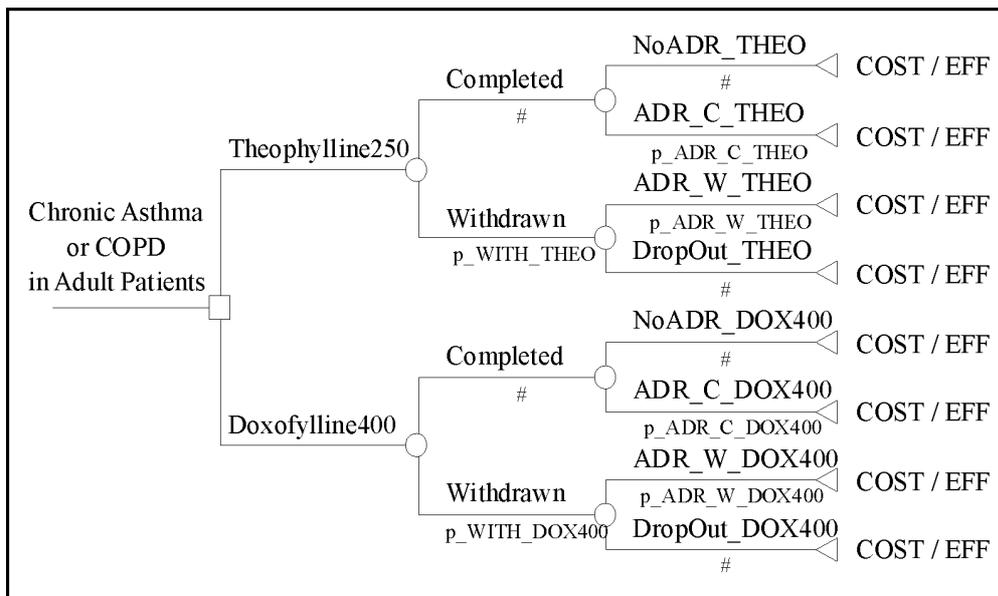


Figura 1
Struttura dell'albero delle decisioni utilizzato per l'analisi costo/efficacia.

3. Estrazione e rielaborazione outcomes clinici per alimentare il modello di analisi costo/efficacia

L'analisi costo/efficacia richiede che vengano rispettati alcuni criteri di valutazione che, almeno in parte, si differenziano da quelli utilizzati per la tradizionale valutazione clinica. In particolare, per quanto riguarda i parametri di efficacia si devono considerare end-point robusti che meglio riflettano l'utilità del farmaco nella vita di tutti i giorni piuttosto che end-point intermedi che in modo più preciso e sensibile

possono rappresentare la dinamica del farmaco. Inoltre, sia per quanto riguarda la stima dei costi che dei risultati, è importante che venga considerata la dimensione temporale delle variabili in gioco in termini rispettivamente di consumi di risorse e di evoluzione della risposta clinica.

Per rispondere a queste esigenze abbiamo provveduto ad estrarre ed in parte rielaborare i dati relativi al trial clinico che abbiamo assunto come base del nostro modello. Per prima cosa abbiamo ricostruito, sulla base delle informazioni disponibili nel report originale (File ABC)

	Doxofyllina 400 mg tid	Teofillina 250 mg tid	Placebo
Soggetti inclusi (intention-to-treat) Numero (%)	88 (100%)	86 (100%)	89 (100%)
Età (anni) Media (SEM) Range	36,6 (1,4) 16-70	36,0 (1,5) 16-84	36,4 (1,3) 16-65
Sesso Maschi Femmine	44 (50,0%) 44 (50,0%)	38 (44,2%) 48 (55,8%)	44 (49,4%) 45 (50,6%)
N° di attacchi d'asma/settimana Media (SEM) Range	8,51 (1,12) 0,0-49,0	9,69 (1,50) 0,0-105	7,62 (1,13) 0,0-56,0
Anni dall'insorgenza dell'asma Media (SEM) Range	20,20 (1,40) 1,0-64,0	19,20 (1,40) 1,0-59,0	18,40 (1,50) 1,0-62,0
Percentuale del FEV1 normale Media (SEM) Range	64,5 (1,1) 44-81	66,4 (1,1) 43-81	64,9 (1,1) 28-82
Uso precedente di albuterolo Numero soggetti (%)	71 (81%)	71 (83%)	70 (79%)

Tabella 1
Caratteristiche demografiche e cliniche del campione.

le curve medie di sopravvivenza dei pazienti in trattamento rispettivamente con doxofillina 400mg tid, teofillina 250 tid o placebo. I risultati sono riportati nella figura 2.

Le curve medie di drop-out nei tre gruppi appaiono significativamente differenti. Infatti, circa 30% dei pazienti trattati con teofillina abbandona la terapia entro 2 settimane soprattutto a causa dell'insorgenza di reazioni avverse mentre la frequenza di abbandono nel gruppo trattato con doxofillina appare più progressiva nel tempo. A tre mesi permangono in trattamento con entrambi i farmaci circa il 60% dei soggetti. Le curve di sopravvivenza di entrambi i farmaci si differenziano da quella del gruppo placebo. I giorni cumulativi di permanenza in terapia con i due farmaci attivi sono, dunque, significativamente differenti, sebbene la percentuale finale di soggetti in terapia a tre mesi non sia differente.

Ai fini della presenta analisi costo/efficacia abbiamo deciso di considerare come end-point clinici di efficacia la riduzione del numero di attacchi d'asma, piuttosto che l'aumento dei parametri di funzionalità respiratoria. Infatti, il numero di attacchi d'asma è un indicatore che meglio rappresenta l'efficacia in termini robusti e che più direttamente indica l'utilità del farmaco antiasmatico. Il valore medio del numero giornaliero di attacchi d'asma stimati nel tempo nei tre gruppi di trattamento sono riportati nella tabella 3.

Considerando il valore basale come riferimento per stimare le variazioni di attività si ricavano le riduzioni nel tempo del numero medio di attacchi giornalieri d'asma, come riportato nella tabella.

L'uso di doxofillina 400 mg tid o di teofillina 250 tid comporta mediamente una riduzione di circa 0,5 crisi d'asma al giorno (in termini pratici

	Doxofillina 400 mg tid	Teofillina 250 mg tid	Placebo
Soggetti inclusi (intention-to-treat) Numero (%)	88 (100%)	86 (100%)	89 (100%)
Soggetti in terapia a 3 mesi Numero totale (%)	52 (59,1%)	51 (59,3%)	68 (76,4%)
N° con Reazione Avversa	37 (41,8%)	27 (31,6%)	37 (41,7%)
FEV1 (L) (basale) Media (SEM)	2,29 (0,06)	2,36 (0,07)	2,37 (0,07)
Range	0,92-3,82	0,95-3,91	1,05-3,99
Aumento % del FEV1 all'end-point primario Media (SEM)	12,44 (2,50)	15,57 (2,07)	7,32 (2,42)
P (vs placebo)	0,025	0,002	-----
N° attacchi d'asma/die (basale) Media (SEM)	1,94 (0,18)	1,72 (0,20)	1,77 (0,21)
Range	0,00-7,00	0,00-9,10	0,00-11,70
Riduzione N° attacchi asma/die all'end-point Media (SEM)	-0,56 (0,13)	-0,87 (0,18)	-0,14 (0,13)
P (vs placebo)	<0,05	<0,05	-----
N° puff di beta2-stimolante/die (basale) Media (SEM)	3,73 (0,34)	3,31 (0,38)	3,40 (0,48)
Range	0,00-11,00	0,00-18,30	0,00-34,70
Riduzione N° puff beta2-stimolante/die all'end-point primario Media (SEM)	-1,05 (0,25)	-1,72 (0,36)	-0,16 (0,27)
P (vs placebo)	<0,05	<0,05	-----
Soggetti che abbandonano la terapia Numero totale (%)	36 (40,9%)	35 (40,7%)	21 (23,6%)
N° per Reazione Avversa (%)	9 (10,2%)	27 (31,4%)	2 (2,3%)
Soggetti con una o più reazioni avverse Numero totale (%)	46 (52%)	54 (63%)	39 (44%)

Tabella 2

Dati clinici di efficacia e tollerabilità ottenuti dal trial comparativo.

Riduzione del (numero medio) di attacchi d'asma al giorno							
Tempi (settimane)	Basale	2	4	6	8	10	12
DOXO400	/ (1,94)	-0,62* (1,32)	-0,53* (1,41)	-0,75* (1,19)	-0,64* (1,3)	-0,62* (1,32)	-0,68* (1,26)
Teo250	/ (1,72)	-0,79* (0,93)	-0,53* (1,19)	-0,41* (1,31)	-0,62* (1,1)	-0,58* (1,14)	-0,57* (1,15)
Placebo	/ (1,77)	-0,13 (1,64)	-0,15 (1,62)	-0,15 (1,62)	-0,16 (1,61)	-0,24 (1,53)	-0,16 (1,61)

*Differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$) vs placebo, non significativa tra farmaci attivi.

Tabella 3

Media giornaliera di attacchi d'asma nei vari trattamenti (tra parentesi) e loro riduzione media nel tempo.

Riduzione del (numero medio) di puff di beta2-stimolante al giorno							
Tempi (settimane)	Basale	2	4	6	8	10	12
DOXO400	/ (3,73)	-1,10* (2,63)	-0,93* (2,8)	-1,49* (2,24)	-1,22* (2,51)	-1,21* (2,52)	-1,33* (2,4)
Theo250	/ (3,31)	-1,53* (1,78)	-0,99* (2,32)	-0,74* (2,57)	-1,21* (2,1)	-1,08* (2,23)	-1,10* (2,21)
Placebo	/ (3,4)	-0,13 (3,27)	-0,12 (3,28)	-0,18 (3,22)	-0,17 (3,23)	-0,33 (3,07)	-0,16 (3,24)

*Differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$) vs placebo, non significativa tra farmaci attivi.

Tabella 4

Media giornaliera di puff di beta2-stimolante utilizzati dai pazienti asmatici nei vari trattamenti (tra parentesi) e loro riduzione media nel tempo.

una crisi ogni due giorni): tale effetto si mantiene pressoché costante nell'arco temporale dei tre mesi di trattamento considerati e risulta sempre significativamente superiore all'effetto indotto dal solo placebo.

Nella tabella 4 sono riportate le medie del numero giornaliero di puff di beta2-stimolante utilizzati nei 3 gruppi di trattamento e le loro riduzioni, rispetto al basale.

Parallelamente al numero di attacchi d'asma abbiamo considerato anche il numero di puff di beta2-stimolanti utilizzati nei vari gruppi di trattamento. Questo parametro può essere considerato come un indicatore indiretto di efficacia. Infatti, minore è il numero di puff che il paziente deve utilizzare per risolvere la crisi d'asma quanto maggiore è l'efficacia del farmaco. Nella presente analisi, tuttavia, abbiamo considerato questo parametro ai fini della stima dei costi del trattamento (vedi oltre). Infatti, l'efficacia clinica di doxofillina 400 mg tid e di teofillina è risultata sostanzialmente equivalente ed anche il numero assoluto e le variazioni nel tempo, rispetto al basale, del numero di puff di beta2-stimolante utilizzati non sono risultati significativamente differenti. Pertanto questo parametro non aggiunge alcun interesse alla differenziazione dell'efficacia mentre comporta sicuramente un costo aggiuntivo che va valutato.

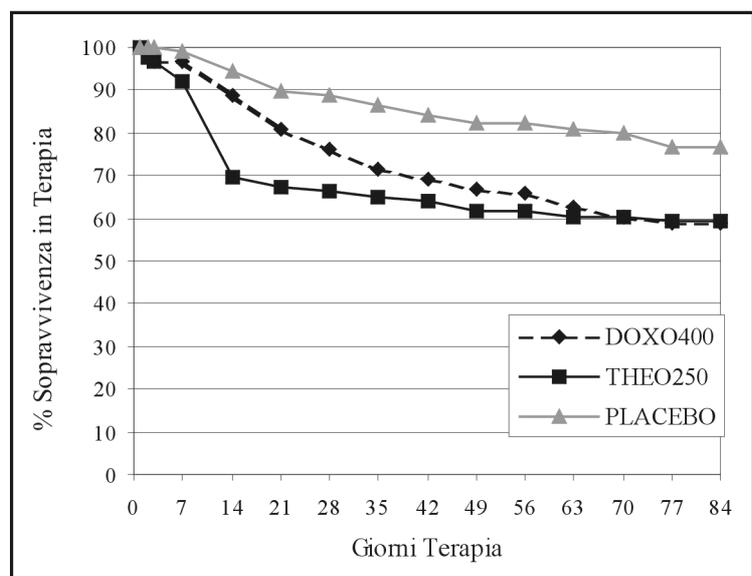


Figura 2

Curve di sopravvivenza in terapia con doxofillina o teofillina, in confronto con placebo.

4. Indici di efficacia e di utilità utilizzati nel modello di analisi costo/efficacia

Ai fini dell'analisi costo/efficacia abbiamo costruito due differenti indicatori da considerare al denominatore, uno semplice, relativo direttamente all'efficacia intesa come numero di attacchi d'asma evitati, e l'altro complesso, relativo all'utilità intesa come tempo di permanenza in terapia ponderato per un indice di utilità inversamente proporzionale al numero di attacchi d'asma ancora presenti.

Come prima tappa della costruzione dei due indicatori abbiamo stimato la durata media di permanenza in terapia nelle diverse ramificazioni dell'albero decisionale. Come assunto generale abbiamo considerato la permanenza in terapia come equivalente generico di efficacia e, quindi, come ipotesi complementare, abbiamo considerato che l'abbandono fosse dovuto o a reazioni avverse o ad altri motivi non direttamente correlati all'efficacia clinica. In realtà, verosimilmente una certa quota di abbandoni della terapia in entrambi i gruppi potrebbe essere dovuta alla percezione di una scarsa efficacia, ma non abbiamo alcun motivo per ritenere che vi siano frequenze d'abbandono da inefficacia differenti tra i due prodotti.

Assumendo, dunque, che la permanenza in terapia ad un dato intervallo di tempo dall'inizio del trattamento sia correlata mediamente ad

un medesimo livello di efficacia e che questa sia valutata come numero medio di attacchi giornalieri d'asma evitati, per ogni braccio dell'albero decisionale abbiamo calcolato la media di attacchi d'asma mediamente evitati da ciascun paziente.

L'indicatore di utilità è stato costruito arbitrariamente nella scala 0-1 assumendo come massima utilità (valore 1) la condizione clinica di assenza di attacchi d'asma e come utilità nulla (valore 0) la condizione clinica di presenza di 12 o più attacchi d'asma al giorno (range di variazione osservato nei gruppi trattati). I valori medi dell'indicatore di utilità così stimato ed i guadagni in utilità, cioè gli incrementi rispetto al valore basale di ciascun gruppo, sono riportati nella tabella 5.

Questi valori di utilità incrementale sono stati utilizzati per ponderare la durata della permanenza in terapia. Pertanto abbiamo costruito il secondo indicatore utilizzato al denominatore dell'analisi costo/efficacia stimando la sommatoria delle frazioni di durata delle terapie moltiplicate per l'indice di utilità incrementale dello stesso periodo. Tale variabile complessa, che presenta strette analogie con il QALY, viene qui definita come giorni di terapia ponderati per utilità del trattamento (Utility Adjusted Therapy Days o UATD).

Il numero medio di puffi di beta2-stimolante consumati da ciascun paziente in ognuna delle

Tabella 5

Media degli indici di utilità della terapia stimati nella scala da 0 a 1 con valori inversamente proporzionali al numero di attacchi giornalieri d'asma nel range da 0 a 12 (tra parentesi) e suo incremento medio nei periodi considerati.

Incremento medio dell'(indice di utilità) della terapia							
Tempi (settimane)	Basale	2	4	6	8	10	12
DOXO400	/ (0,838333)	0,051667 (0,89)	0,044167 (0,8825)	0,0625 (0,900833)	0,053333 (0,891667)	0,051667 (0,89)	0,056667 (0,895)
Theo250	/ (0,856667)	0,065833 (0,9225)	0,044167 (0,900833)	0,034167 (0,890833)	0,051667 (0,908333)	0,048333 (0,905)	0,0475 (0,904167)
Placebo	/ (0,8525)	0,010833 (0,863333)	0,0125 (0,865)	0,0125 (0,865)	0,013333 (0,865833)	0,02 (0,8725)	0,013333 (0,865833)

ESITI	Distribuzione soggetti	Durata Terapia	Attacchi d'asma evitati	Giorni Terapia ponderati per utilità	Puff usati di beta2-stimolanti	
	%	Media/Sogg	Media/Sogg	Media/Sogg	Media/Sogg	
DOXO400	Successi (rimangono in terapia)	59,1	84	53,75173	4,479311	211,3675
	Sospendono terapia per ADR	10,2	15	9,415107	0,784592	40,30192
	Drop-out per altri motivi	30,7	29	17,8187	1,484892	74,64317
THEO250	Successi (rimangono in terapia)	59,3	84	49,00192	4,083493	184,9473
	Sospendono terapia per ADR	31,4	9	6,282403	0,523534	16,46793
	Drop-out per altri motivi	9,3	30	18,3971	1,533092	63,49712

Tabella 6

Parametri di outcomes clinici, diretti o derivati, utilizzati nel modello decisionale.

ramificazione dell'albero decisionale è stato stimato sommando il prodotto delle frazioni di permanenza in terapia per il numero di puff evitati nello stesso periodo. Come precedentemente indicato, questo parametro è stato utilizzato come voce di costo piuttosto che come indicatore di efficacia.

In sintesi, i parametri utilizzati nel modello decisionale, ricavati dai risultati del trial multicentrico internazionale sono riassunti nella tabella 6.

5. Stima del consumo di risorse e valorizzazione monetaria dei costi

Le risorse consumate per effettuare le terapie considerate e le relative valorizzazioni monetarie sono state analizzate nella prospettiva sia del SSN sia della società italiana. Abbiamo considerato esclusivamente le voci di costo incrementali e non i costi comuni ai due trattamenti.

Nella prospettiva più ampia della società i costi sono stati rappresentati come somma dei costi diretti sanitari e dei costi indiretti. Nella prospettiva del SSN sono stati considerati i costi diretti sanitari. Altri costi, come i costi diretti non sanitari, non sono stati presi in considerazione perché ritenuti trascurabili e mal definibili.

Nel costo diretto sanitario abbiamo incluso i costi di acquisto dei farmaci teofillinici, il costo delle reazioni avverse ed il costo di acquisto del beta2-stimolante per uso inalatorio.

Nei costi indiretti abbiamo considerato le ore di lavoro perse per reazioni avverse, per effettuare visite ed esami dovuti a reazioni avverse e per eventuali ricoveri indotti da reazioni avverse. Inoltre sono state considerate le ore equivalenti di produttività perse per scarso rendimento sul lavoro a causa di reazioni avverse.

a. Costo acquisto farmaci antiasmatici

Il costo d'acquisto dei farmaci antiasmatici è stato stimato sulla base del consumo teorico giornaliero, assumendo il prezzo al pubblico in vigore al giugno 2001, scontato del 3% (costo per il SSN).

La doxofillina compresse da 400 mg è venduta in unica confezione. La teofillina, invece, è disponibile in Italia in diverse forme farmaceutiche orali a rilascio controllato. Pertanto, per determinare il costo d'acquisto della teofillina abbiamo scelto il prodotto che, somministrabile almeno 2 volte al giorno alla dose di 350-400mg, potesse essere ritenuto terapeuticamente equivalente con il prodotto standard usato nel trial e che avesse il minor prezzo di vendita in Italia.

Per determinare il costo d'acquisto del beta2-stimolante (albuterolo) abbiamo assun-

to il prezzo del Ventolin in formulazione spray, prodotto standard per il mercato italiano.

b. Costi delle reazioni avverse ai farmaci teofillinici

Dal report del trial clinico comparativo assunto come riferimento abbiamo ricavato alcune fondamentali informazioni circa il tipo, la frequenza e la combinazione delle reazioni avverse alla doxofillina ed alla teofillina.

L'evento avverso più comune è stata la cefalea, registrata pressoché nelle stesse percentuali di soggetti di entrambi i gruppi (27-29%). Il secondo evento avverso per frequenza è stata la nausea indotta più frequentemente dalla teofillina (29%) che dalla doxofillina (14%). La nausea spesso era accompagnata da dispepsia. L'insonnia e lo stato d'irrequietezza erano 2 volte più frequenti nel gruppo trattato con teofillina (16%) rispetto al gruppo trattato con doxofillina (8%). Le palpitazioni sono state registrate in circa il 5% dei soggetti di entrambi i gruppi.

Nel gruppo trattato con doxofillina il 60% dei soggetti che presentavano reazioni avverse ha denunciato una sola reazione avversa, il 10% ha denunciato due reazioni avverse ed il 30% ne ha denunciate tre. Nel gruppo trattato con teofillina, invece, il 25% ha avuto una sola reazione avversa, il 15% ne ha avute due ed il 55% ne ha avute tre.

Per determinare il consumo delle risorse correlate alla gestione delle reazioni avverse ai teofillinici abbiamo consultato un panel di esperti (pneumologi) sottoponendo loro un lista di risorse verosimilmente consumate. Per ogni tipo di risorsa sanitaria veniva richiesto di indicare in quale percentuale dei soggetti con una o più reazioni avverse tale risorsa venisse consumata. In alcuni casi (esami di laboratorio, esami strumentali, farmaci) veniva anche richiesto di indicare il valore monetario delle risorse

RISORSA	COSTI UNITARI (Lire)
Visita MG	21.800
Visita Specialistica	60.000
DRG Ricovero per asma	3.609.000
Batteria Esami di Laboratorio	150.000 - 250.000
TDM teofillina: 1 determinazione	21.300
ECG	22.500
RX	30.000
Gastroscopia	110.000
Farmaci per ADR	15.600 - 46.800
Giornata di produttività	108.000

Tabella 7

Costi unitari delle risorse consumate per diagnosticare e curare le reazioni avverse

Tabella 8

Percentuali di soggetti coinvolti e quantità di risorse consumate per reazioni avverse ai farmaci (ADR) in funzione del numero di ADR (valori stimati da un gruppo di esperti ed assunti nello scenario base del modello decisionale).

	n° reazioni avverse /paziente		
	1 ADR	2 ADR	3 ADR
Soggetti con ADR che continuano la terapia			
N° visite MMG/paziente (media)	1,25	1,5	2
N° visite specialistiche/paziente (media)	0,15	0,3	0,6
% che necessita di esami di laboratorio	5%	10%	20%
% che necessita di esami strumentali	5%	10%	20%
% che necessita di terapia farmacologica per ADR	80%	100%	100%
% che necessita di teofillinemia (2 controlli)	60%	80%	100%
Soggetti con ADR che sospendono la terapia			
N° visite MMG/paziente (media)	1,5	2	2,5
N° visite specialistiche/paziente (media)	0,3	0,6	0,9
% che necessita di esami di laboratorio	10%	20%	40%
% che necessita di esami strumentali	10%	20%	40%
% che necessita di terapia farmacologica per ADR	80%	100%	100%
% che necessita di teofillinemia (3 controlli)	100%	100%	100%
% Ricoveri in pazienti con ADR	1%	2%	4%

verosimilmente consumate per un soggetto che presentasse da una a tre reazioni avverse. Per aiutare a stimare i costi medi delle risorse consumate per paziente con una o più reazioni avverse veniva fornita una lista di voci con relativi costi.

La tabella 7 riporta il costo unitario delle risorse sanitarie consumate nella gestione del paziente con reazioni avverse: nella maggior parte dei casi si tratta di tariffe di prestazioni valide per il SSN (Regione Piemonte) nel primo semestre 2001.

Le stime emerse dalla consultazione degli esperti sono riportate nella tabella 8: il consumo di risorse è risultato graduato in funzione del numero di reazioni avverse registrate in uno stesso soggetto ed in funzione della gravità e tipologia dell'evento. Non abbiamo ritenuto di dover introdurre differenze nel consumo di risorse indotte dalle reazioni avverse alla teofillina e alla doxofillina.

Per la stima dei costi indiretti abbiamo ipotizzato che la gestione delle reazioni avverse comportasse la perdita di ore di lavoro al soggetto interessato e/o a suoi familiari. Queste stime sono riportate nella tabella 9.

Integrando i dati relativi alla tipologia, frequenza e composizione delle reazioni avverse con i valori stimati delle risorse sanitarie e produttive consumate, abbiamo costruito il valore medio per paziente dei costi diretto ed indiretto dovuti alle reazioni avverse nel gruppo di soggetti che ha terminato il trattamento e nel gruppo dei dropouts.

Accanto allo scenario base abbiamo immaginato uno scenario modificato caratterizzato da costi diretti ed indiretti delle reazioni avverse alla teofillina uguale a quelli della doxofillina. In tal modo venivano annullati eventuali derive favorevoli la doxofillina e si imponeva una condizione di stima molto conservativa a svantaggio della doxofillina.

Inoltre la robustezza dei risultati dell'analisi costo/efficacia attuata secondo lo scenario base è stata testata sistematicamente mediante l'analisi di sensibilità ad una via per ognuna delle variabili del modello ritenute stimate con qualche incertezza. Il range di variazione utilizzato per i singoli parametri è riportato nella tabella 10.

RISULTATI

1. Scenario base

La tabella 11 riporta in sintesi i risultati dell'analisi costo/efficacia effettuate nella prospettiva della società assumendo i valori dei para-

Causa della perdita di produttività	Giornate di lavoro perse
Visita ambulatoriale dal medico MG	0,5
Visita ambulatoriale dal medico specialista	0,5
Ricovero ordinario per asma	5
Esecuzione batteria esami di laboratorio	0,5
Esecuzione esami strumentali	0,5
Esecuzione TDM Teofillinemia	0,5

Tabella 9

Giornate di lavoro perse nelle varie attività diagnostico-terapeutiche necessarie per affrontare e risolvere i casi di ADR: valori assunti nel modello decisionale in base a stime di esperti.

metri dello scenario base e considerando come indicatore di efficacia sia il numero di attacchi d'asma evitati (AAA) nel periodo di trattamento sia le giornate cumulative di terapia ponderate per l'utilità (UATD).

Analogamente, la tabella 12 riporta i risultati dell'analisi costo/efficacia relative allo scenario base effettuate nella prospettiva del SSN.

Le quattro analisi costo/efficacia sono concordi nel concludere che la doxofillina risulterebbe contemporaneamente più efficace e meno costosa della teofillina quando si considerino i costi di trattamento sia nella prospettiva della società sia nella prospettiva del Sistema Sanitario Nazionale.

Infatti, nella prospettiva sociale il costo medio/paziente del trattamento per 12 settimane con doxofillina è stato stimato in L. 225.000, poco più della metà del costo medio di trattamento con teofillina (L. 420.000). Nella prospettiva del SSN il costo medio/paziente del trattamento con doxofillina è stato stimato in L. 164.000, mentre quello del trattamento con teofillina in L. 236.000, con un costo marginale di L.72.000.

Nella prospettiva della società il rapporto costo/efficacia della teofillina, stimato in riferimento sia agli attacchi d'asma evitati o alle UATD guadagnate, è circa 2,2 volte maggiore di quello della doxofillina. Nella prospettiva del SSN il rapporto costo/efficacia della teofillina

Variabile	Valore Base	Min	Max
Probabilità di abbandono terapia con doxofillina	0,409	0,37	0,45
Probabilità di abbandono terapia con teofillina	0,407	0,37	0,45
Probabilità di reazione avversa da doxofillina senza sospensione terapia	0,707	0,64	0,78
Probabilità di reazione avversa da teofillina senza sospensione terapia	0,533	0,48	0,59
Probabilità di reazione avversa da doxofillina con sospensione terapia	0,249	0,22	0,28
Probabilità di reazione avversa da teofillina con sospensione terapia	0,771	0,69	0,85
Giorni terapia con doxofillina nei drop-out senza reazioni avverse	29	20	38
Giorni terapia con teofillina nei drop-out senza reazioni avverse	30	21	39
Giorni terapia con doxofillina nei drop-out per reazioni avverse a doxofillina	15	10	20
Giorni terapia con teofillina nei drop-out per reazioni avverse a teofillina	9	6	12
Attacchi d'asma evitati nei soggetti trattati con successo con doxofillina	53,75	48,37	58,85
Attacchi d'asma evitati nei soggetti trattati con successo con teofillina	49	44,1	53,9
Attacchi d'asma evitati nei soggetti che hanno abbandonato la terapia con doxofillina	17,82	15,48	19,6
Attacchi d'asma evitati nei soggetti che hanno abbandonato la terapia con teofillina	18,4	16,56	20,24
Attacchi d'asma evitati nei soggetti che hanno sospeso la doxofillina per ADR	9,42	8,48	10,36
Attacchi d'asma evitati nei soggetti che hanno sospeso la teofillina per ADR	6,28	5,65	6,91
UATDs guadagnati dai soggetti trattati con successo con doxofillina	4,48	4,03	4,93
UATDs guadagnati dai soggetti trattati con successo con teofillina	4,08	3,67	4,49
UATDs guadagnati dai soggetti che hanno abbandonato la terapia con doxofillina	1,48	1,33	1,63
UATDs guadagnati dai soggetti che hanno abbandonato la terapia con teofillina	1,53	1,38	1,68
UATDs guadagnati dai soggetti che hanno sospeso la doxofillina per ADR	0,78	0,7	0,86
UATDs guadagnati dai soggetti che hanno sospeso la teofillina per ADR	0,53	0,48	0,58
Costo singola dose di doxofillina cps 400mg	450	400	1.500
Costo singola dose di teofillina cps 250mg	250	200	1.500
Costo singolo puff di beta2-stimolante	92	50	200
N° totale di puff di beta2-stimolante usati dai soggetti trattati con successo con doxofillina	211,37	190	232
N° totale di puff di beta2-stimolante usati dal paziente trattato con successo con teofillina	184,95	166	203
N° totale di puff di beta2-stimolante usati dal paziente che ha abbandonato la doxofillina	74,64	67	82
N° totale di puff di beta2-stimolante usati dal paziente che ha abbandonato la teofillina	63,5	57	69
N° totale di puff di beta2-stimolante usati dal paziente che ha sospeso la doxofillina per ADR	40,3	36	44
N° totale di puff di beta2-stimolante usati dal paziente che ha sospeso la teofillina per ADR	16,47	15	18
Costo diretto della ADR alla doxofillina nel paziente che continua la terapia	108.000	76.000	140.000
Costo diretto della ADR alla teofillina nel paziente che continua la terapia	187.000	131.000	243.000
Costo diretto della ADR alla doxofillina nel paziente che sospende la terapia	233.000	163.000	303.000
Costo diretto della ADR alla teofillina nel paziente che sospende la terapia	395.000	276.000	513.000
Costo indiretto della ADR alla doxofillina nel paziente che continua la terapia	108.000	76.000	140.000
Costo indiretto della ADR alla teofillina nel paziente che continua la terapia	224.000	157.000	291.000
Costo indiretto della ADR alla doxofillina nel paziente che sospende la terapia	160.000	112.000	208.000
Costo indiretto della ADR alla teofillina nel paziente che sospende la terapia	362.000	253.000	471.000

Tabella 10

Struttura e valori dei parametri assunti nell'albero delle decisioni. Valori base utilizzati nell'analisi principale e valori minimo e massimo del range utilizzato nelle analisi di sensibilità.

risulta circa 1,7 volte superiore a quello della doxofillina.

2. *Scenario modificato:*
costi delle reazioni avverse alla teofillina uguali a quelli della doxofillina

I risultati dell'analisi costo/efficacia condotte secondo lo scenario base riconoscono come determinanti fondamentali la maggiore incidenza di reazioni avverse alla teofillina e la differente distribuzione del numero e del tipo di reazioni avverse nei soggetti trattati con teofillina rispetto a quelli trattati con doxofillina. In base a queste variabili per lo scenario base abbiamo ipotizzato un costo medio diretto ed indiretto delle reazioni avverse alla teofillina sensibilmente superiore a quello delle reazioni avverse alla doxofillina.

Tale stima, tuttavia, non è priva di qualche incertezza. Abbiamo, pertanto voluto prospettare uno scenario modificato nel quale il costo medio diretto ed indiretto delle reazioni avverse alla teofillina fosse identico a quello della doxofillina.

Nelle tabelle 13 e 14 vengono riportati i risultati delle 4 analisi costo/efficacia effettuate assumendo questo nuovo scenario.

Le analisi costo/efficacia condotte nella prospettiva della società secondo lo scenario modificato indicano che la teofillina continua ad essere dominata dalla doxofillina, ossia risulta ancora maggiormente costosa e meno efficace. Invece, nella prospettiva del SSN non risulta una chiara dominanza della doxofillina sulla teofillina, ma il trattamento con la doxofillina continua ad essere più conveniente perché maggiormente costo/efficace.

Tabella 11

Risultato delle Analisi Costo/Efficacia (CEA) condotte nella prospettiva della Società considerando lo scenario base del modello decisionale e come indicatore di efficacia il numero totale di attacchi d'asma evitati (AAA) o le giornate cumulative di terapia ponderate per l'utilità (UATD) nel periodo di trattamento (12 settimane).

	Doxofillina	Teofillina
Attacchi d'asma evitati (AAA)		
Costo Medio/Soggetto per la Società	L. 225K	L.420K
Costo Marginale per la Società		L.195K
Efficacia (crisi d'asma evitate)	38,20	32,74
Efficacia Marginale		-5,46
Costo/Efficacia per la Società	L.5.900	L.12.831
C/E Marginale per la Società		Dominata
Giorni Terapia Ponderati per Utilità (UATD)		
Costo Medio/Soggetto per la Società	L. 225K	L.420K
Costo Marginale per la Società		L.195K
Efficacia (UATDs)	3,182	2,728
Efficacia Marginale		-0,453
Costo/Efficacia per la Società	L.70.831	L.153.988
C/E Marginale per la Società		Dominata

Tabella 12

Risultato delle Analisi Costo/Efficacia (CEA) condotte nella prospettiva del SSN considerando lo scenario base del modello decisionale e come indicatore di efficacia il numero totale di attacchi d'asma evitati (AAA) o le giornate cumulative di terapia ponderate per l'utilità (UATD) nel periodo di trattamento (12 settimane).

	Doxofillina	Teofillina
Attacchi d'asma evitati (AAA)		
Costo Medio/Soggetto per il SSN	L.164K	L.236K
Costo Marginale per il SSN		L.72K
Efficacia (crisi d'asma evitate)	38,20	32,74
Efficacia Marginale		-5,46
Costo/Efficacia per il SSN	L.4.292	L.7.200
C/E Marginale per il SSN		Dominata
Giorni Terapia Ponderati per Utilità (UATD)		
Costo Medio/Soggetto per il SSN	L.164K	L.236K
Costo Marginale per il SSN		L.72K
Efficacia (UATDs)	3,182	2,728
Efficacia Marginale		-0,453
Costo/Efficacia per il SSN	L.51.526	L.86.403
C/E Marginale per il SSN		Dominata

Nella prospettiva sociale il rapporto costo/efficacia della teofillina è circa 1,3 volte superiore a quello della doxofillina, mentre nella prospettiva del SSN è solo poco più di 1,1 volte superiore.

3 Analisi sensibilità

Le analisi di sensibilità condotte evidenziano che, per ognuna della 4 analisi costo/efficacia considerate, la variazione del valore di alcuni parametri è in grado di spostare il rapporto costo/efficacia della doxofillina, mentre altre sono scarsamente influenti. Tuttavia, in nessun caso, la variazione dei parametri, entro i range ragionevoli di variazione prefigurati (tab. 10), è in grado di modificare il giudizio relativo di convenienza, ossia di far apparire il rapporto costo/efficacia della doxofillina superiore a quello della teofillina.

4 "Threshold Analysis" sul costo d'acquisto della doxofillina

La terapia dell'asma cronica con doxofillina appare conveniente, rispetto a quella con teofillina, sia per la società che per il SSN. Tale risultato dipende principalmente dalla più elevata incidenza di reazioni avverse alla teofillina e dalla quota di pazienti che abbandona precocemente la terapia con teofillina a causa delle reazioni avverse.

Il beneficio economico derivante dalla minor costo/efficacia della doxofillina può essere devoluto totalmente al SSN ed alla società oppure può essere destinato, almeno in parte, a remunerare l'impresa farmaceutica che detiene la proprietà commerciale della molecola: in tal caso l'eventuale aggiornamento del prezzo di vendita del prodotto dovrebbe essere attuato

Prospettiva Sociale	Doxofillina	Teofillina
Attacchi d'asma evitati (AAA)		
Costo Medio/Soggetto per la Società	L. 225K	L.244K
Costo Marginale per la Società		L.19K
Efficacia (crisi d'asma evitate)	38,20	32,74
Efficacia Marginale		-5,46
Costo/Efficacia per la Società	L.5.900	L.7.461
C/E Marginale per la Società		Dominata
Giorni Terapia Ponderati per Utilità (UATD)		
Costo Medio/Soggetto per la Società	L. 225K	L.244K
Costo Marginale per la Società		L.19K
Efficacia (UATDs)	3,182	2,728
Efficacia Marginale		-0,453
Costo/Efficacia per la Società	L.70.831	L.89.533
C/E Marginale per la Società		Dominata

Tabella 13

Risultato delle Analisi Costo/Efficacia (CEA) condotte nella prospettiva della Società considerando lo scenario modificato del modello decisionale (costi delle ADR della teofillina uguali a quelli della doxofillina) e come indicatore di efficacia il numero totale di attacchi d'asma evitati (AAA) o le giornate cumulative di terapia ponderate per l'utilità (UATD) nel periodo di trattamento (12 settimane).

Prospettiva Ssn	Doxofillina	Teofillina
Attacchi d'asma evitati (AAA)		
Costo Medio/Soggetto per il SSN	L.163.900	L.159.900
Costo Marginale per il SSN	L.4.000	
Efficacia (crisi d'asma evitate)	38,20	32,74
Efficacia Marginale	5,46	
Costo/Efficacia per il SSN	L.4.292	L.4.885
C/E Marginale per il SSN	L.734	
Giorni Terapia Ponderati per Utilità (UATD)		
Costo Medio/Soggetto per il SSN	L.163.900	L.159.900
Costo Marginale per il SSN	L.4.000	
Efficacia (UATDs)	3,182	2,728
Efficacia Marginale	0,453	
Costo/Efficacia per il SSN	L.51.526	L.58.619
C/E Marginale per il SSN	L.8.839	

Tabella 14

Risultato delle Analisi Costo/Efficacia (CEA) condotte nella prospettiva del SSN considerando lo scenario modificato del modello decisionale (costi delle ADR della teofillina uguali a quelli della doxofillina) e come indicatore di efficacia il numero totale di attacchi d'asma evitati (AAA) o le giornate cumulative di terapia ponderate per l'utilità (UATD) nel periodo di trattamento (12 settimane).

tenendo conto della valutazione farmacoeconomica.

Per stimare quale valore potrebbe assumere il prezzo di vendita, e quindi il costo d'acquisto, della doxofillina è utile attuare una "threshold analysis" sul parametro "costo d'acquisto della doxofillina". Con tale analisi si stima il valore soglia del costo d'acquisto della doxofillina che rende uguale il rapporto/costo beneficio della teofillina e della doxofillina. In altri termini, si stima quale sia il range di variazione del parametro (costo di acquisto della doxofillina) entro il quale si mantiene superiore la convenienza della strategia consigliabile (terapia con doxofillina).

La figura 3 rappresenta il risultato dell'analisi di sensibilità ad una via attuato sul costo della singola dose orale di doxofillina in funzione del valore del rapporto costo/efficacia: in questo caso l'efficacia è valutata come attacchi d'asma evitati e la prospettiva dell'analisi è quella del SSN. La figura evidenzia come, all'aumentare del costo della dose di doxofillina, il rapporto costo/efficacia della doxofillina si mantenga inferiore a quello della teofillina fino ad un valore soglia identificabile attorno a L.1.070.

La tabella 15 riassume i risultati della "threshold analysis" condotta sul costo della singola dose orale di doxofillina in relazione alle 4 diverse analisi costo/efficacia effettuate considerando sia lo scenario base sia lo scenario modificato del modello decisionale.

Se assumiamo come riferimento la prospettiva della società e lo scenario base, il costo

d'acquisto della singola dose orale di doxofillina potrebbe passare dalle attuali 450 ad oltre le 1.900 Lire, potrebbe cioè aumentare di oltre il 400%. Nell'ipotesi molto più conservativa prevista dallo scenario modificato il costo della singola dose orale di doxofillina potrebbe passare da 450 a circa 780 Lire, con un incremento del 73% circa.

Se assumiamo la prospettiva meno generale del SSN e lo scenario base, il costo d'acquisto della singola dose orale di doxofillina potrebbe passare dalle 450 alle 1.066 Lire con un incremento del 137% circa. Anche nell'ipotesi conservativa prevista dallo scenario modificato sarebbe compatibile

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Trials clinici controllati hanno dimostrato una sostanziale equivalenza terapeutica tra doxofillina orale somministrata alla dose di 400 mg tid e teofillina 250 mg tid nel trattamento dell'asma cronico dell'adulto (5).

Analizzando, tuttavia, l'andamento temporale degli outcomes clinici abbiamo potuto evidenziare differenze significative tra le curve di "sopravvivenza in trattamento" con doxofillina e teofillina (figura 2): al termine del periodo di 12 settimane di terapia la percentuale di soggetti rimasti in trattamento con le due xantine è equivalente ma una percentuale relativamente maggiore di soggetti trattati con teofillina abbandona precocemente il trattamento, soprattutto a causa di reazioni avverse al farmaco, mentre la frequenza di abbandono nel gruppo della doxofillina è più lenta ed omogenea. Ne consegue che il numero medio di giornate utili di terapia con le due xantine è significativamente differente, con un sensibile vantaggio a favore della doxofillina.

I risultati dei trials clinici hanno anche dimostrato una differente frequenza ed una diversa distribuzione quali-quantitativa delle reazioni avverse nel gruppo trattato con doxofillina ed in quello trattato con teofillina: la percentuale di soggetti che presenta reazioni avverse e che abbandona il trattamento per reazioni avverse è significativamente superiore nel gruppo trattato con teofillina rispetto a quello trattato con doxofillina. Inoltre, la teofillina più frequentemente induce reazioni avverse a carico del sistema nervoso centrale e del sistema gastrointestinale. Infine, in una percentuale più elevata i soggetti trattati con teofillina manifestano contemporaneamente più di una reazione avversa al farmaco.

Questo insieme di risultati, derivati dal riesame critico del trial multicentrico internazionale che abbiamo assunto come riferimento (5), giustifica l'ipotesi di un diverso impatto

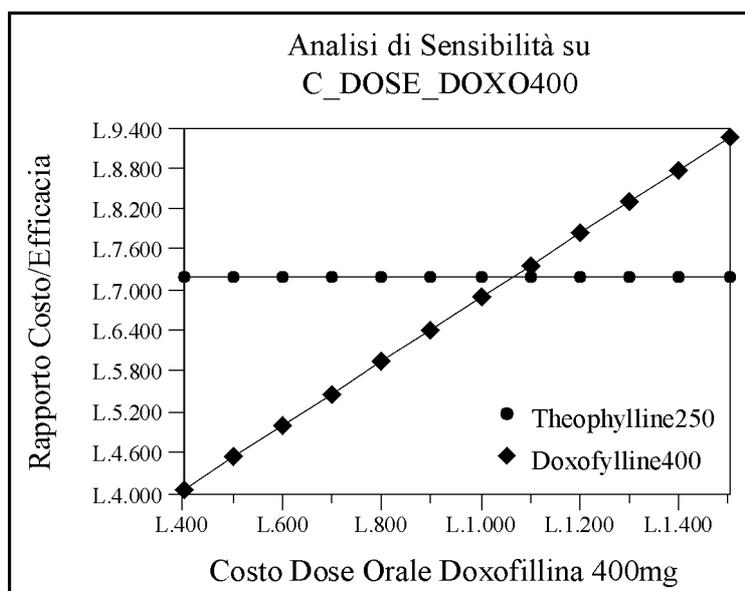


Figura 3

Analisi di sensibilità ad una via per dimostrare l'effetto della variazione del costo della singola dose orale di doxofillina sul valore del rapporto costo/efficacia: analisi costo/efficacia effettuata nella prospettiva del SSN assumendo come indicatore di efficacia gli attacchi d'asma evitati. L'analisi è stata attuata per valutare la soglia di equilibrio tra costo/efficacia dei due farmaci.

farmacoeconomico della teofillina e della doxofillina e costituisce il razionale per la costruzione dell'analisi costo/efficacia che abbiamo effettuato in questo lavoro.

Le analisi costo/efficacia sono state condotte nella duplice prospettiva della società e del SSN, includendo nel primo caso sia i costi diretti sanitari che i costi indiretti, mentre nella prospettiva del SSN sono stati considerati solo i costi diretti sanitari. Sono stati considerati i costi incrementali correlati ai trattamenti con xantine. In particolare, nel costo diretto sanitario abbiamo incluso il costo di acquisto della xantina, il costo d'acquisto del beta2-stimolante e il costo delle reazioni avverse alla xantina, stimato sulla base delle risposte di un panel di esperti.

Le analisi costo/efficacia attuate nella prospettiva della società e del SSN: utilizzando lo scenario base del modello indicano che il trattamento con doxofillina è contemporaneamente più efficace e meno costoso del trattamento con teofillina, e quindi è "dominante" sulla teofillina, perciò fortemente raccomandabile. Il risultato non cambia se viene utilizzato come indicatore di efficacia il numero di attacchi d'asma evitati o il numero di giornate di terapia ponderate per l'utilità.

L'analisi di sensibilità ad una via ha dimostrato che il risultato è robusto e non viene modificato dalla variazione dei singoli parametri entro il range proposto (vedi tabella 12). Tale range era molto ampio, pari al $\pm 10\%$ del valore base per tutti i parametri tranne per quelli relati-

vi ai costi diretti ed indiretti delle reazioni avverse per i quali era del $\pm 30\%$.

L'incertezza maggiore nella stima dei costi era quella correlata ai costi diretti ed indiretti delle reazioni avverse. Per accertare ulteriormente la robustezza dei risultati delle analisi costo/efficacia ottenuti con lo scenario base del modello decisionale, abbiamo ripetute le analisi costo/efficacia ipotizzando uno scenario modificato nel quale i costi diretti ed indiretti delle reazioni avverse alla teofillina fossero uguali a quelli della doxofillina. In questo modo venivano drasticamente eliminate le differenze di costo unitario/paziente delle reazioni avverse ai due farmaci, costituendo uno scenario estremamente conservativo a favore della teofillina ed a sfavore della doxofillina.

Le analisi costo/efficacia attuate nella prospettiva della società utilizzando lo scenario modificato del modello hanno ulteriormente confermato che il trattamento con doxofillina è contemporaneamente più efficace e meno costoso del trattamento con teofillina, e quindi è "dominante" sulla teofillina. Il risultato non cambia se viene utilizzato come indicatore di efficacia il numero di attacchi d'asma evitati o il numero di giornate di terapia ponderate per l'utilità.

Le analisi costo/efficacia effettuate nella prospettiva del SSN utilizzando lo scenario modificato hanno confermato che la doxofillina è più conveniente della teofillina, senza che, tuttavia, esista una dominanza chiara di una xantina sull'altra: in altri termini, la doxofillina risulta ancora più conveniente e raccomandabile per-

Scenario Base	Valori Soglia	
	Costo Dose Orale Doxofillina	Rapporto Costo/Efficacia
<i>Prospettiva della Società</i>		
Attacchi d'asma evitati	L. 1.919	L. 12.831
Giorni Terapia Ponderati per Utilità	L. 1.918	L. 153.988
<i>Prospettiva del Ssn</i>		
Attacchi d'asma evitati	L. 1.066	L. 7.200
Giorni Terapia Ponderati per Utilità	L. 1.066	L. 86.403
Scenario Modificato		
<i>Prospettiva della Società</i>		
Attacchi d'asma evitati	L. 781	L. 7.460
Giorni Terapia Ponderati per Utilità	L. 780	L. 89.583
<i>Prospettiva del Ssn</i>		
Attacchi d'asma evitati	L. 576	L. 4.885
Giorni Terapia Ponderati per Utilità	L. 576	L. 58.619

Tabella 15
Sintesi delle "Threshold Analysis" condotte per verificare il valore massimo che potrebbe assumere il costo della singola dose orale di doxofillina compatibile con un rapporto costo/efficacia migliore o uguale a quello della teofillina.

ché associata ad un rapporto costo/efficacia inferiore ma, in questo scenario, il costo di trattamento medio risulta superiore a quello della teofillina.

Si deve osservare che lo scenario modificato è volutamente penalizzante la doxofillina e che, nonostante questo, essa risulta ancora più conveniente della teofillina e quindi tendenzialmente consigliabile perché dotata di un minor rapporto costo/efficacia quando non vi siano limiti invalicabili di risorse allocate.

In conclusione, l'insieme delle analisi costo/efficacia condotte nella prospettiva della

società e del SSN, assumendo come riferimento lo scenario base o lo scenario modificato, sono concordi nell'indicare il trattamento con doxofillina come nettamente più conveniente rispetto alla teofillina. La teofillina è considerata, oggi, come farmaco di riferimento nella classe delle xantine ed è un farmaco venduto a prezzi relativamente bassi con costi-terapia contenuti. All'analisi costo/efficacia la doxofillina risulta in generale dominante sulla teofillina e quindi si presenta come potenziale sostituto della teofillina stessa come standard di riferimento.

BIBLIOGRAFIA

1. Bucca C, Rolla G, Fonzo D, Franzone JS, Di Carlo R. *Acute clinical-pharmacological findings in obstructive pneumopathy following 2(7,-theophyllinmethyl)1,3-dioxolane (doxofylline)*. Int J Clin Pharm Res 1982; 4: 101-103.
2. Dolcetti A, Osella D, Defilippis G, Carnuccio C, Grossi E. *Comparison of intravenously administered doxofylline and placebo for the treatment of severe airways obstruction*. J Int Med Res 1988; 16: 264-269.
3. Poggi R, Brandolese R, Bernasconi M, Manzin E, Rossi A. *Doxofylline and respiratory mechanics. Short-term effects in mechanically ventilated patients with airflow obstruction and respiratory failure*. Chest 1989; 96: 772-778.
4. Villani F, De Maria P, Rocchi E, Galimberti M. *Oral doxofylline in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Int J Clin Pharmacol Ther 1997; 35: 107-111.
5. Goldstein M, Dini FL, on behalf of the Doxofylline in Reversible Asthma Study Group: *Efficacy and safety of doxofylline compared to theophylline in chronic reversible asthma. A double-blind randomized placebo-controlled phase III multicentre clinical trial*. (in press).
6. Grossi E, Franzone JS, Biffignandi P, Caruso F, Vukovich R. *Effect of doxofylline, a novel bronchodilator, and theophylline in reversible COPD patients*. Clin Pharmacol Ther 1989; 45: 168.
7. Dini FL, Pasini G, Cortellini G, Cani E, Bettini R, Garagnani A, Gobbi G, Greco A, Onorato G, Pasini P, Pasquali S, Poggiopollini G, Rastelli E, Rigo R, Tomassetti V, Puddu P. *Methylxanthine drug therapy in chronic heart failure associated with hypoxaemia: double-blind placebo-controlled clinical trial of doxofylline versus theophylline and bamifylline*. Int J Clin Pharmacol Ther 1993; 13: 305-316.
8. Franzone JS, Cirillo R, Barone D. *Doxofylline and theophylline are xanthines with partly different mechanisms of action in animals*. Drug Exptl Clin Res 1988; 14: 479-489.
9. Cravanzola C, Reboani MC, Grosa G, Franzone JS. *Doxofylline in rat brain in relation to locomotor activity*. Drug Metab Dispos 1989; 17: 305-316.
10. Cirillo R, Grossi E, Franzone JS. *Doxofylline, an adenosine non-blocking xanthine, does not induce cardiostimulant effects*. Res Com Chem Path Pharmacol 1989; 65: 21-34.
11. De Sarro A, Grasso S, Zappala M, Nava F, De Sarro G. *Convulsant effects of some xanthine derivatives in genetically epilepsy-prone rats*. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol 1997; 356: 48-55.

12. Cirillo R, Barone D, Franzone JS. *Doxofylline, an antiasthmatic drug lacking affinity for adenosine receptors*. Arch Int Pharmacodyn 1988; 295: 221-237.
13. Barnes PJ, Pauwels RA. *Theophylline in the management of asthma: time for reappraisal?* Eur Respir J 1994; 7: 579-591.
14. Franzone JS, Cirillo R, Reboani MC. *Doxofylline differs from methylxanthines in its movement of cytosolic calcium*. Int J Tiss React 1991; 18: 131-138.
15. Lazzaroni M, Grossi E, Bianchi Porro G. *The effect of intravenous doxofylline or aminophylline on gastric secretion in duodenal ulcer patients*. Alim Pharmacol Ther 1990; 4: 643-649.
16. Dini FL. *Chronotropic and arrhythmogenic effects of two methylxanthine bronchodilators, doxofylline and theophylline, evaluated by Holter monitoring*. Curr Ther Res 1991; 49: 978-984.
17. Cipori A, Pozzar F, Dini FL. *Alterazioni del ritmo cardiaco in pazienti con BPCO*. Minerva Cardioangiol 1992; 40: 31-39.
18. Sacco C, Braghiroli A, Grossi E, Donner CF. *The effects of doxofylline versus theophylline on sleep architecture in COPD patients*. Monaldi Arch Chest Dis 1995; 50: 98-103.
19. *A Double-Blind Phase III evaluation of Doxofylline, Theophylline, and Placebo in patients with chronic reversible asthma*. Clinical Study Report, File Roberts Pharmaceutical Corporation, April 2, 1997.