

Analisi Costo-Efficacia di Amfotericina B Liposomiale (L-AmB) versus Amfotericina B Complesso Lipidico (ABLC) nel trattamento empirico della neutropenia febbrile



Mario Eandi §

ABSTRACT

Current international guidelines for the management of immuno-compromised patients with febrile neutropenia recommend a systemic antimicrobial therapy if fever hasn't receded after three days of antibiotic treatment. Amphotericin B remains the gold standard because of its broad spectrum fungicidal action and minimal resistance development risk. Nonetheless, therapeutic use of the standard formulation, Amphotericin B deoxycholate, is limited by its toxicity, especially on the kidneys. To counteract this, amphotericin B has been encapsulated in liposomes, a process which reduces its toxicity and allows higher doses to be given. Three lipid formulations have been developed and are now available in most countries: amB colloidal dispersion (ABCD), amB lipid complex (ABLC), and liposomal amB (L-AmB). These lipid formulations differ in pharmacodynamics and pharmacokinetics, and can't therefore be considered interchangeable. Besides, they are more expensive than Amphotericin B deoxycholate.

Aim of the study is to perform a cost/effectiveness analysis (CEA) comparing L-AmB (3mg/kg/die or 5mg/kg/die) and ABLC (5mg/kg/die) as first-line antimicrobial empirical treatments in immuno-compromised patients with febrile neutropenia resistant to broad spectrum antibiotics. Secondly, we present a cost-minimization analysis (CMA) of the considered alternatives, assuming the same efficacy for all treatments. At the end we value the principal cost items from the point of view of the Italian Health Service, with a particular focus on the economic burden caused by adverse reactions.

Keywords: liposomal amphotericin B (L-AmB), amB lipid complex (ABLC), cost/effectiveness analysis, antimicrobial therapy, febrile neutropenia

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2005; 6 (4): 333-347

INTRODUZIONE

Le attuali linee guida di gestione dei pazienti immunodepressi in stato di neutropenia febbrile prevedono venga instaurata una terapia antimicotica sistemica nel caso in cui la febbre non regredisca dopo 3 giorni di terapia antibiotica [1-4].

Infatti, nei pazienti neutropenici sono relativamente frequenti le infezioni o le co-infezioni micotiche invasive sostenute da *Candida* e da *Aspergillus*. Entrambe queste micosi sistemiche sono difficili da diagnosticare nei soggetti immunocompromessi, soprattutto nelle prime fasi dell'infezione, poiché le loro manifestazioni cliniche sono spesso scarsamente differenziabili da altri tipi di infezioni o da altre manifestazioni patologiche come le polmoniti da raggi e la GVHD [5-7].

L'amfotericina B, per la sua elevata attività antimicotica nei confronti sia di *Candida* che di *Aspergillus*, è tuttora considerata il trattamento di riferimento per i pazienti con neutropenia febbrile che non rispondono alla terapia antibiotica ad ampio spettro. Tuttavia la sua formulazione tradizionale (amfotericina B desossicolato) presenta un profilo rischio-beneficio non molto favorevole a causa della elevata tossicità sistemica, principalmente renale, che ne limita l'uso a dosi subottimali che non consentono di ottenere il massimo beneficio terapeutico dalla molecola [8,9].

Nel tentativo di superare questa difficoltà e migliorare l'indice terapeutico dell'amfotericina B, sono state sviluppate diverse formulazioni lipidiche, tre delle quali hanno ottenuto

§ Ordinario di Farmacologia Clinica, Università degli Studi di Torino

l'autorizzazione all'immissione in commercio e sono utilizzate attualmente nella pratica clinica: l'amfotericina B liposomiale (L-AmB, Ambisome®), l'amfotericina B complesso lipidico (ABLC, Abelcet®) e l'amfotericina B dispersione colloidale (ABCD, Amphotec®-Amphocil®) [10-13].

Le caratteristiche farmaceutiche, farmacocinetiche, farmacodinamiche e terapeutiche delle tre formulazioni lipidiche di amfotericina B differiscono sensibilmente tra loro e non possono essere ritenute intercambiabili [14-20].

Studi clinici controllati, condotti separatamente, hanno dimostrato che tutte le formulazioni lipidiche, quando somministrate per infusione venosa a velocità opportuna, inducono minori effetti collaterali e tossici, soprattutto minore nefrotossicità, rispetto all'amfotericina B desossicolata [21-27]. Tuttora non esistono studi clinici controllati che dimostrano la superiorità o l'equivalenza di efficacia terapeutica delle singole formulazioni lipidiche di amfotericina B in confronto con l'amfotericina B desossicolata o verso le altre formulazioni lipidiche. Sotto il profilo dell'efficacia le diverse formulazioni di amfotericina B sono accreditate di uno stesso valore. Recentemente, tuttavia, sono emersi dati che fanno ritenere l'amfotericina B liposomiale sensibilmente più efficace del preparato standard e almeno equivalente al voriconazolo nel trattamento dell'aspergillosi e di altre micosi invasive [28, 29]. Inoltre, i risultati dello studio controllato randomizzato AmbiLoad, condotto in cieco su oltre 200 pazienti immunocompromessi affetti da provate o probabili infezioni invasive da funghi filamentosi, hanno dimostrato che Ambisome, usato come trattamento di I° linea alla dose standard di 3mg/kg/die, produce il massimo effetto terapeutico conseguibile ed è in grado di controllare efficacemente la micosi sistemica invasiva nel 50% dei pazienti, con un tasso di sopravvivenza a 12 settimane del 72%. La dose elevata di Ambisome (10mg/kg/die), invece, non ha comportato un aumento della percentuale di successi terapeutici (46%), mentre è stata correlata ad un incremento significativo della tossicità sistemica (ipopotassemia e nefrotossicità) e ad una riduzione tendenziale, ma non significativa, del tasso di sopravvivenza (59%). [30]

Un solo studio controllato comparativo diretto è stato condotto finora per confrontare il profilo di tollerabilità e sicurezza di Ambisome® (L-AmB) con quello di Abelcet® (ABLC) nei pazienti affetti da neutropenia febbrile [31]. Un secondo studio clinico controllato ha confrontato l'efficacia e la tollerabilità di L-AmB versus ABLC nel trattamento di infezioni fungine sospette o documentate in pazienti leucemici [32].

Le formulazioni lipidiche di amfotericina B sono distribuite ad un prezzo molto superiore a quello del preparato standard. Alcuni studi di farmaco-economia hanno valutato l'incremento dei costi associato all'uso di tali preparati lipidici in sostituzione del prodotto standard cercando di indagare se i risparmi indotti con la riduzione degli effetti tossici potesse giustificare l'incremento del costo di acquisto [33, 34].

Uno studio farmaco-economico, in particolare, è stato attuato sulla base della casistica dello studio controllato di Wingard, e ha portato a dimostrare che la riduzione degli effetti nefrotossici è in grado di compensare l'incremento del costo d'acquisto del preparato lipidico e che L-AmB è più conveniente di ABLC perché induce minori effetti nefrotossici [34].

Questi studi farmaco-economici sono basati su modelli decisionali implementati in funzione di decisori istituzionali di paesi che hanno un'organizzazione sanitaria molto differente da quella italiana. Per questo motivo abbiamo intrapreso questo studio per valutare la costo-efficacia di L-AmB vs ABLC con riferimento alla gestione italiana dei pazienti affetti da neutropenia febbrile che necessitano di trattamento antimicotico. La nostra valutazione è stata basata sui risultati clinici dello studio controllato comparativo di Wingard [32].

OBIETTIVI

Obiettivo principale di questo lavoro è l'analisi costo-efficacia (CEA) comparativa di L-AmB, somministrato alla dose di 3mg/kg/die o di 5 mg/kg/die, versus ABLC, somministrato alla dose di 5mg/kg/die, nella terapia empirica di I° linea delle sospette micosi sistemiche dei pazienti immunocompromessi in stato di neutropenia febbrile resistente al trattamento con antibiotici ad ampio spettro.

In subordine, obiettivo secondario è l'analisi dei costi delle tre alternative considerate, nell'ipotesi che tra loro non vi siano differenze significative di efficacia terapeutica (minimizzazione dei costi).

Infine, è anche obiettivo di questo lavoro stimare le principali voci che costituiscono il costo sanitario di gestione, a carico del SSN italiano, di un ciclo di trattamento antimicotico delle neutropenie febbrili con L-AmB o ABLC, evidenziando in particolare il peso delle reazioni avverse.

PROSPETTIVA

L'analisi dei costi, l'analisi costo-efficacia e la minimizzazione dei costi vengono attuate nella prospettiva del SSN che ha in carico questo tipo di pazienti.

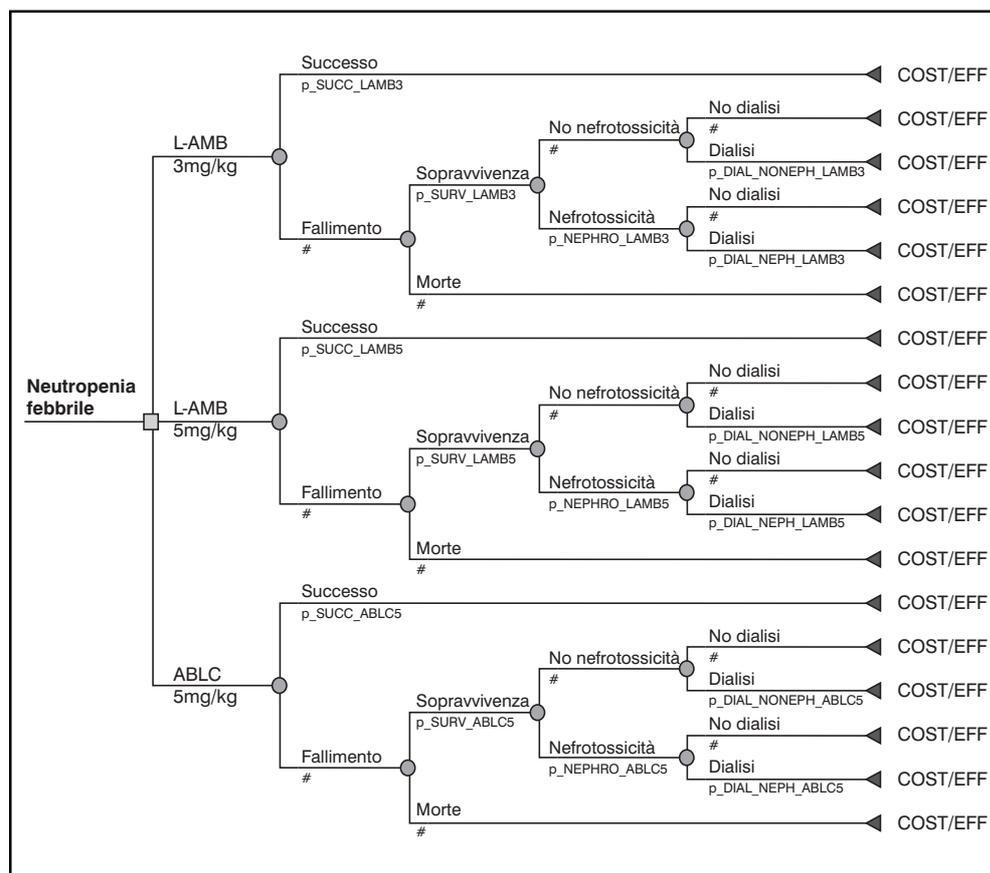


Figura 1
Albero delle decisioni adottato per analizzare la costo-efficacia di due livelli dose di Amfotericina B liposomiale (L-AmB) versus un livello dose di Amfotericina B Complesso Lipidico (ABLC) nel trattamento dei pazienti con neutropenia febbrile

METODO

Modello decisionale

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

La struttura dell'albero decisionale adottato è rappresentata nella Figura 1 e riproduce le scelte e i risultati dello studio controllato di Wingard [32].

La radice dell'albero rappresenta la popolazione dei pazienti che, affetti da neutropenia febbrile resistente al trattamento antibiotico ad ampio spettro, debbono essere avviati ad una terapia antifungina per sospetta micosi sistemica invasiva.

Il modello prende in considerazione le tre alternative strategiche analizzate nello studio di Wingard [32].

1. somministrazione di L-AMB per via endovenosa alla dose giornaliera di 3mg/kg;
2. somministrazione di L-AMB per via endovenosa alla dose giornaliera di 5mg/kg;
3. somministrazione di ABLC per via endovenosa alla dose giornaliera di 5mg/kg.

Nella simulazione si suppone che il trattamento sia di prima linea o alternativamente di salvataggio da un precedente fallimento con altro antimicotico, compreso AMB-d.

Il modello simula il percorso di un numero teoricamente infinito di soggetti lungo una delle tre strategie terapeutiche considerate: il singolo paziente, una volta assegnato ad una delle opzioni alternative, attuerà un percorso che lo condurrà ad uno dei rami terminali (esiti) passando attraverso nodi probabilistici che rappresentano l'efficacia-inefficacia del trattamento scelto.

Il primo nodo probabilistico suddivide i pazienti in base all'esito principale, successo o fallimento, secondo i criteri definiti dallo studio di Wingard [32]. I fallimenti possono andare incontro a morte oppure sopravvivere. I sopravvissuti vengono suddivisi tra coloro che presentano nefrotossicità da amfotericina-B e coloro che ne sono indenni: in entrambi i casi alcuni vanno incontro a dialisi, secondo probabilità desunte dallo studio di Greenberg et al [34].

La possibile occorrenza di altre reazioni avverse correlate ai trattamenti antimicotici, come le reazioni da infusione, non sono state esplicitate nell'albero decisionale, ma sono state considerate nella stima dei costi.

Ai fini dell'analisi costo-efficacia, abbiamo adottato i criteri dello studio di Wingard per definire l'efficacia terapeutica. Sono stati considerati un successo i pazienti che corrispondevano alle seguenti condizioni: risoluzione della febbre durante il periodo di

	L-AMB 3 mg/kg/die	L-AMB 5 mg/kg/die	ABLC 5 mg/kg/die
N° pazienti	85,0	81,0	78,0
Sesso (%)	F 40,0% M 60,0%	F 53,1% M 46,9%	F 47,4% M 52,6%
Età (anni)			
Media ± SD	41,4 ± 20,8	42,0 ± 21,2	42,8 ± 19,4
Mediana (range)	45,0 (3-74)	44,0 (2-84)	47,0 (2-76)
< 16 (%)	17,6%	17,3%	16,7%
N° giorni trattamento Media ± SD	8,6 ± 5,5	8,3 ± 7,4	7,5 ± 6,6
N° Infusioni/paziente			
Media ± SD	8,5 ± 5,4	8,2 ± 7,2	7,2 ± 6,4
Mediana (range)	7,0 (1-28)	6,0 (1-40)	5,0 (1-33)
Dose cumulativa (mg/kg)			
Media ± SD	25,0 ± 15,9	40,6 ± 36,7	35,3 ± 31,9
Mediana (range)	21,0 (3-84)	30,0 (0,1-203,2)	25,0 (1,1-165)
Successi (%)	40,0%	42,0%	33,3%
Insuccessi			
Morti per infezione fungina	1,2%	0,0%	3,8%
Febbre persistente	40,0%	29,6%	26,9%
Uso di altri antimicotici	5,9%	4,9%	5,1%
Sospensione per tossicità	12,9%	12,3%	32,1%
Incidenza reazioni avverse			
Reazioni da infusione	49,4%	44,6%	66,2%
Nefrotossicità (2 x Cr basale)	14,1%	14,8%	42,3%
Necessità di dialisi*			
Soggetti con nefrotossicità		3%	
Soggetti senza nefrotossicità		27,3%	

Tabella I

Percentuali di successi, reazioni avverse e morti associati alle tre strategie del modello decisionale: percentuali ottenute direttamente o previa elaborazione dai dati pubblicati dello studio di Wingard con integrazioni dallo studio di Greenberg [32, 34]

*Greenberg et al, 2000[34]

neutropenia; miglioramento o cura nel caso di documentata micosi sistemica prima del trattamento; assenza di infezione fungina probabile o provata emergente durante il trattamento; assenza di morte, attribuibile all'infezione fungina come causa primaria o come concausa, durante il trattamento e fino a 7 giorni dall'ultima dose; non sospensione della terapia per reazioni avverse; non somministrazione di altri antimicotici sistemici in caso di infezione fungina sospetta o documentata [32].

In alternativa ed in subordine, abbiamo anche considerato come successo i soggetti sopravvissuti all'episodio febbrile: questa scelta è giustificata dalla mortalità totale, registrata entro 7 giorni dall'ultima dose, risultata significativamente più elevata con ABLC 5mg/kg (14,1%) rispetto a L-AmB 5mg/kg (2,5%) [32].

Parametri di probabilità e loro stima dai dati di letteratura

I parametri di probabilità necessari per alimentare l'albero decisionale sono stati ricavati in vario modo dalla letteratura disponibile, e soprattutto dai risultati dello studio di Wingard e collaboratori, riassunti nella Tabella I [32]. Ulteriori dati di probabilità sono stati ottenuti dagli studi di Greenberg e collaboratori [34].

Dai valori della Tabella I sono state ricavate le probabilità del modello come riportate nella seguente Tabella II

Stima dei costi

Il modello decisionale è stato quindi alimentato con opportuni valori di costo al fine di poter attuare l'analisi costo-efficacia nella prospettiva del SSN italiano, assumendo che i pazienti affetti da neutropenia febbrile venissero gestiti in ospedale per tutto il periodo del trattamento antifungino, secondo quanto rilevato negli studi di Wingard [32], ma con durate di degenza variabili in funzione della comparsa di nefrotossicità, secondo quanto rilevato nello studio di Cagnoni e collaboratori [33]. Inoltre abbiamo ipotizzato che, in caso di emodialisi, il trattamento potesse essere eseguito in regime di day-hospital.

Per ognuno dei percorsi terapeutici prefigurati dal modello decisionale abbiamo prima stimato le risorse consumate e quindi valorizzato tali risorse in valuta Euro, fissando i costi ospedalieri dei farmaci e delle altre risorse sanitarie consumate ai valori del settembre 2005.

I costi sono stati stimati secondo il criterio della costo-opportunità, al fine di esplicitare i costi ospedalieri di gestione di questi pazienti, ottenendo stime di costo valide anche per il SSN, indipendentemente dal sistema tariffario dei DRG.

Abbiamo considerato solo i costi differenziali sostenuti dall'ospedale e dal SSN nel gestire i pazienti affetti da neutropenia febbrile persistente secondo una delle tre alternative strategiche.

Descrizione	Valore base		
	L-AMB 3 mg/kg	L-AMB 5 mg/kg	ABLC 5 mg/kg
Probabilità di successo terapeutico	0,400	0,420	0,333
Probabilità di insuccesso terapeutico	0,600	0,580	0,667
Probabilità di sopravvivenza oltre 7 giorni dall'ultima dose	0,902	0,957	0,789
Probabilità di morte entro 7 giorni dall'ultima dose	0,098	0,043	0,211
Probabilità di nefrotossicità (2 x creatinina basale)	0,261	0,267	0,804
Probabilità di assenza di nefrotossicità	0,739	0,733	0,196
Probabilità di necessità di dialisi nei pazienti con nefrotossicità da amfotericina-B	0,273	0,273	0,273
Probabilità di non necessità di dialisi nei pazienti con nefrotossicità da amfotericina-B	0,727	0,727	0,727
Probabilità di necessità di dialisi nei pazienti senza nefrotossicità da amfotericina-B	0,071	0,071	0,107
Probabilità di non necessità di dialisi nei pazienti senza nefrotossicità	0,929	0,929	0,893
Probabilità di reazioni avverse da infusione di amfotericina-B*	0,494	0,446	0,662
Probabilità di premedicazione per evitare reazioni avverse da infusione di amfotericina-B*	0,388	0,444	0,731

Tabella II

Probabilità del modello decisionale

*Probabilità applicate all'intera coorte di pazienti

Per ogni strategia e, quando possibile, per ogni percorso all'interno delle singole strategie, abbiamo stimato i costi del trattamento antimicotico, includendo nella valutazione il costo ospedaliero di acquisto dei farmaci, il costo dei materiali e del lavoro infermieristico per la preparazione e somministrazione endovenosa, e il costo delle reazioni avverse.

I parametri di consumo e di costo imposti al modello sono riportati rispettivamente nelle Tabelle III-VII.

Il costo d'acquisto dei farmaci è stato stimato calcolando i milligrammi cumulativi di antimicotico consumato dai singoli pazienti in un ciclo di terapia, assumendo come peso corporeo il valore del peso corporeo per età e sesso della nostra popolazione e le distribuzioni dei pazienti per età e sesso indicate nello studio di Wingard [32].

La stima dei costi delle reazioni avverse è stata attuata a partire dall'analisi delle inciden-

Parametri del modello	Valore base	Distrib. per analisi di sensibilità
Età media (anni) dei pazienti con neutropenia febbrile	41,83	Lognormale
Percentuale di soggetti di sesso maschile affetti da neutropenia febbrile	0,533	-
Peso medio (kg) dei soggetti affetti da neutropenia febbrile	67,22	-
Dose media unitaria (mg/kg) realmente consumata di ABLC (teorico 5mg/kg)	4,9028	Uniforme $\pm 10\%$
Dose media unitaria (mg/kg) realmente consumata di L-AmB (teorico 3 mg/kg)	2,9412	Uniforme $\pm 10\%$
Dose media unitaria (mg/kg) realmente consumata di L-AmB (teorico 5 mg/kg)	4,9512	Uniforme $\pm 10\%$
Minuti mediamente impiegati per preparare e somministrare una infusione di ABLC o L-AmB	15	Uniforme $\pm 10\%$
Media giorni di degenza in caso di nefrotossicità da amfotericina-B	22,8	Uniforme $\pm 10\%$
Media giorni di degenza in caso di assenza di nefrotossicità da amfotericina-B	15,8	Uniforme $\pm 10\%$
Media sedute di emodialisi in caso di insufficienza renale da amfotericina-B	20	Uniforme $\pm 10\%$
Media sedute di emodialisi in caso di insufficienza renale non causata da amfotericina-B	10	Uniforme $\pm 10\%$
Media somministrazioni/ciclo di ABLC 5 mg/kg	7,20	Lognormale
Media somministrazioni/ciclo di L-AmB 3 mg/kg	8,50	Lognormale
Media somministrazioni/ciclo di L-AmB 5 mg/kg	8,20	Lognormale

Tabella III

Valori base dei parametri del modello relativi alla quantità di risorse consumate per il trattamento antimicotico, e distribuzione dei valori attorno alla media, utilizzata per l'analisi di sensibilità probabilistica

Tabella IV

Valori base dei parametri del modello relativi ai costi monetari delle risorse consumate per il trattamento antimicotico, e distribuzione dei valori attorno alla media, utilizzata per l'analisi di sensibilità probabilistica

* Dato rilevato presso ospedale clinicizzato del Piemonte nel 2002

°Rapporto percentuale desunto da Cagnoni et al [33]

Parametri del modello	Costi (in euro)	Distrib. per analisi di sensibilità
Prezzo vendita ex-factory ABLC fl 100mg	95,50	-
Prezzo vendita ex-factory L-AmB fl 50mg	148,20	-
Costo ospedaliero acquisto/mg ABLC	0,955	-
Costo ospedaliero acquisto/mg L-AmB	2,964	-
Costo minuto lavoro infermiere	0,60	Uniforme ±10%
Costo minuto lavoro medico ospedaliero	1,40	Uniforme ±10%
Costo visita specialistica (tariffa)	18,59	Uniforme ±10%
Costo set infusoriale	2,50	Uniforme ±10%
Costo giornaliero degenza in reparto di medicina*	654,00	Uniforme ±10%
Costo giornaliero aggiuntivo per reazione avversa da infusione di ABLC 5mg/kg	72,20	Uniforme ±10%
Costo giornaliero aggiuntivo per reazione avversa da infusione di L-AmB 3mg/kg	45,91	Uniforme ±10%
Costo giornaliero aggiuntivo per reazione avversa da infusione di Am L-AmB bisome 5mg/kg	55,62	Uniforme ±10%
Costo giornaliero aggiuntivo della premedicazione per evitare reazioni avverse	4,93	Uniforme ±10%
Costo medio/paziente trattato con ABLC 5mg/kg indotto da altre reazioni avverse (anemia, rash cutanei, reazioni anafilattoidi, danno epatico, alterazioni enzimatiche)	337,75	Uniforme ±10%
Costo medio/paziente trattato con L-AmB 3mg/kg indotto da altre reazioni avverse (anemia, rash cutanei, reazioni anafilattoidi, danno epatico, alterazioni enzimatiche)	226,12	Uniforme ±10%
Costo medio/paziente trattato con L-AmB 5mg/kg indotto da altre reazioni avverse (anemia, rash cutanei, reazioni anafilattoidi, danno epatico, alterazioni enzimatiche)	244,86	Uniforme ±10%
Costo medio giornaliero aggiuntivo indotto dalla nefropatia (esclusa dialisi), calcolato come 20% del costo giornaliero degenza°	130,8	Uniforme ±10%
Costo "una tantum" di inizio emodialisi	544,68	Uniforme ±10%
Costo mensile di mantenimento della emodialisi	133,16	Uniforme ±10%
Costo per seduta emodialitica	267,93	Uniforme ±10%

ze percentuali delle più importanti e frequenti reazioni avverse, come descritte dallo studio di Wingard [32].

Per ognuna delle reazioni avverse abbiamo stimato un costo indotto a livello ospedaliero, considerando il maggior consumo di assistenza medica e infermieristica, di farmaci, di esami, di giornate di degenza in corsia, e anche il numero di dialisi necessarie in caso di grave insufficienza renale.

I costi delle reazioni avverse da infusione di amfotericina B sono state stimate, su base analitica, e valorizzate per somministrazione, tenendo in considerazione i pesi relativi delle singole manifestazioni cliniche (brividi, febbre, ecc.). La sintesi è riportata nella Tabella V.

I costi delle altre reazioni avverse, con esclusione delle nefrotossicità e delle reazioni da infusione, sono stati stimati, su base analitica, ma valorizzate per paziente e ciclo di terapia. La sintesi è riportata nella Tabella VI.

Il costo delle nefrotossicità è stato stimato sulla base del lavoro di Greenberg et al.

[34], considerando, tuttavia, le procedure di gestione emodialitica adottate mediamente in Italia. La Tabella VII riporta le voci analitiche di costo dell' emodialisi in Italia. Abbiamo assunto, sulla base dell'opinione di un panel di nefrologi, che il numero di sedute dialitiche fosse di 20 in caso di insufficienza renale da amfotericina B, mentre fosse di 10 negli altri casi di insufficienza renale.

In caso di nefrotossicità senza ricorso ad emodialisi, abbiamo assunto che il costo giornaliero base della degenza ospedaliera aumentasse del 20%, secondo quanto stimato da Cagnoni et al [33].

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

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

Tasso di sconto

Non abbiamo applicato alcun tasso di sconto, né ai costi né ai benefici, poiché il trattamento antimicotico della neutropenia febbrile si esaurisce entro pochi giorni.

Analisi di sensibilità

È stata condotta un'approfondita analisi di sensibilità finalizzata a verificare l'impatto sulla decisione finale di scenari alternativi a quello base e di parametri il cui valore è stato definito in modo incerto.

Innanzitutto, l'analisi costo-efficacia è stata ripetuta assumendo uno scenario modificato, caratterizzato dalla valorizzazione dell'efficacia dei trattamenti come percentuale di soggetti sopravvissuti entro una settimana dall'ultima dose di amfotericina B, piuttosto che la percentuale di soggetti classificati come "successo" terapeutico.

Abbiamo, quindi, attuato un'analisi di sensibilità probabilistica utilizzando la tecnica di microsimulazione bi-dimensionale con il metodo Monte Carlo [35, 36].

Ai fini della simulazione Monte Carlo abbiamo stabilito che i parametri del modello (probabilità e costi elementari) potessero assumere un valore estratto a random da una specifica distribuzione lognormale attorno alla media oppure da una distribuzione uniforme entro il range $\pm 10\%$ del valore base.

Mediante il metodo Monte Carlo, ogni distribuzione è stata campionata 1.000 volte, costituendo 1.000 combinazioni casuali delle variabili elementari del modello. Ognuna di queste combinazioni è stata utilizzata per la microsimulazione di 1.000 soggetti lungo i possibili percorsi dell'albero.

I valori dei costi, dell'efficacia e dei rapporti costo-efficacia calcolati sui 1.000 soggetti sono stati sottoposti ad analisi statistica descrittiva e al test t di Student per verificare la significatività delle differenze delle medie tra i tre trattamenti. L'analisi dei costi e l'analisi costo-efficacia ottenuta con tale procedura, includendo le innumerevoli fonti di variabilità intrinseche a ciascun parametro, consente di ottenere una stima più realistica dei parametri di giudizio.

Infine, abbiamo effettuato una estensiva analisi di sensibilità ad una via sulle variabili di costo stimate con maggior grado di incertezza, simulando le conseguenze indotte dalla variazione di tali parametri di costo, entro un congruo range di valori, sulla stima del costo diretto sanitario medio/paziente a carico del SSN.

Software

Il modello decisionale e l'analisi costo-efficacia sono state realizzate mediante il software TreeAge Pro 2005 Suite 0.8 (TreeAge Software, Inc. - USA).

Voci di costo	L-AMB	L-AMB	ABL
	3 mg/kg/die	5 mg/kg/die	5 mg/kg/die
Lavoro dei medici	18,03	21,36	30,11
Lavoro degli infermieri	22,07	27,57	33,48
Farmaci per trattare la reazione avversa	5,82	6,69	8,61
Totale	45,92	55,62	72,20

Tabella V

Costo medio per somministrazione di antimicotico indotto dalla gestione terapeutica delle reazioni avverse da infusione di amfotericina B. Valori in euro

Voci di costo	L-AMB	L-AMB	ABL
	3 mg/kg/die	5 mg/kg/die	5 mg/kg/die
Lavoro dei medici	36,97	39,32	53,71
Lavoro degli infermiere	43,77	46,80	63,52
Visite specialistiche	9,24	10,02	13,42
Esami	31,44	32,48	39,22
Farmaci per trattare le reazioni avverse	104,70	116,25	167,88
Totale	226,12	244,86	337,75

Tabella VI

Costo medio per paziente indotto dalla gestione terapeutica di altre reazioni avverse da amfotericina-B (anemia, rash cutanei, reazioni anafilattoidi, danno epatico). Valori in euro

Voci di costo	Tariffa
Costi di inizio dialisi	
Fistola cateterismo	258,23
Visita specialistica	18,59
Stesura piano dialitico	20,56
Esami vari	247,3
Totale	544,68
Costi di mantenimento della dialisi	
Ricircolo arterovenoso	17,46
Esami ematochimici	68,70
Esami strumentali	13,00
Farmaci	34,00
Totale	133,16
Costi per seduta di dialisi in Day-Hospital	
Emodialisi-filtrazione	232,41
Fasciatura semplice	3,87
Medicazione	3,87
Prelievo sangue venoso	2,58
Terapia infusione	9,71
Irrigazione catetere venoso	15,49
Totale	267,93

Tabella VII

Costi analitici della emodialisi. Valori in euro

RISULTATI

Analisi dei costi

La Tabella VIII riporta il costo diretto sanitario medio/paziente che il SSN italiano, secondo il modello decisionale adottato, sostiene per gestire in ospedale la terapia antimicotica di un paziente neutropenico con febbre persistente, somministrando una delle tre alternative terapeutiche considerate in questo lavoro. L'uso di L-AmB alla dose di 3 mg/kg/die induce un costo sanitario medio totale (17.241 euro) di poco inferiore a quello di ABLC 5 mg/kg/die (17.323 euro), mentre più oneroso risulta il trattamento con L-AmB alla dose di 5 mg/kg/die (20.443 euro).

I costi di acquisto ospedaliero per mg di principio attivo di ABLC (0,955 euro) e di L-AmB (2,964 euro) differiscono sensibilmente e comportano, per le tre alternative terapeutiche considerate, un costo medio di acquisto per ciclo terapeutico nettamente differente: in ordine crescente, troviamo al primo posto, il trattamento con ABLC 5 mg/kg (2.267 euro), al secondo posto, con un valore più che raddoppiato, il trattamento con L-AmB 3 mg/kg (4.981 euro) e al terzo posto, con un ulteriore significativo incremento di spesa farmaceutica, il trattamento con L-AmB 5 mg/kg (8.090 euro).

Il solo valore della spesa farmaceutica, tuttavia, sebbene importante ai fini di un efficiente controllo del budget farmaceutico ospedaliero, non fornisce tutti gli elementi necessari per un corretto giudizio di convenienza nella prospettiva del SSN. Infatti, le tre alternative comportano costi "nascosti" rilevanti e significativamente differenti, correlati soprattutto al diverso profilo di tollerabilità di L-AmB e di ABLC.

I costi dei materiali e del lavoro necessari per la somministrazione di un ciclo di ABLC o di L-AmB non sono significativamente differenti nei tre trattamenti e il loro valore assoluto, in relazione alle altre voci di costo, è assai modesto. Il minor costo di somministrazione correlato all'uso di ABLC 5 mg/kg è dovuto al fatto che, a causa della minor tollerabilità, il numero medio di somministrazioni per ciclo con

questo prodotto è inferiore al numero medio di somministrazioni registrate con l'uso di L-AmB alle dosi di 3 o di 5 mg/kg [32].

Il costo medio delle reazioni avverse, escluso il valore della degenza, è più che raddoppiato quando si usa ABLC 5mg/kg (2.704 euro) piuttosto che L-AmB 3 mg/kg (1.184 euro) o L-AmB 5 mg/kg (1.248 euro). Il costo medio della degenza è pressoché sovrapponibile quando si usa L-AmB 3 mg/kg (10.979 euro) o L-AmB 5mg/kg (11.011 euro), mentre aumenta di oltre 1.250 euro quando si usa ABLC 5 mg/kg (12.270 euro). Nel modello, le differenze tra costi stimati delle degenze sono attribuite totalmente alla diversa incidenza di reazioni avverse e in particolare alla differente incidenza di nefrotossicità da amfotericina B.

Le differenze dei costi delle reazioni avverse annullano le differenze dei costi di acquisto tra ABLC 5mg/kg e L-AmB 3 mg/kg, mentre non sono sufficienti ad annullare le differenze dei costi di acquisto con L-AmB 5mg/kg.

La Tabella IX riporta l'analisi dei costi diretti sanitari dei trattamenti antimicotici considerati, rapportandoli ai diversi percorsi (rami) dell'albero decisionale, ossia agli outcomes terapeutici. In caso di fallimento, il costo diretto sanitario medio/paziente, rispetto al successo, fa registrare un incremento di circa 2.500 eEuro, quando si usa L-AmB, ma tale incremento aumenta a circa 6.000 euro, quando si usa ABLC.

L'insorgenza di nefrotossicità da amfotericina B comporta un incremento di circa 9.000 euro, con piccole differenze tra i tre trattamenti. La necessità di dialisi, in caso di nefrotossicità, comporta un incremento di circa 6.000 euro.

Analisi costo-efficacia incrementale

Lo studio di Wingard non ha potuto dimostrare differenze significative nell'efficacia dei tre trattamenti considerati, essendo la potenza troppo bassa. D'altra parte lo studio non era stato progettato per valutare l'efficacia dei trattamenti ma solo la differente tollerabilità [32].

Si può tuttavia ritenere che vi sia una differenza clinicamente rilevante tra efficacia di ABLC 5mg/kg (33,33%) ed efficacia di L-AmB

Farmaco	Costo Medio/Paziente (in euro)				
	Acquisto	Somministrazione	Reazioni avverse	Degenza	Totale
L-AMB 3 mg/kg/die	4.981,23	97,75	1.183,62	10.978,70	17.241,30
L-AMB 5 mg/kg/die	8.090,00	94,30	1.248,18	11.010,74	20.443,23
ABLC 5 mg/kg/die	2.267,19	82,83	2.703,66	12.269,69	17.323,38

Tabella VIII

Costo diretto sanitario medio/paziente, stimato dal modello decisionale per le tre alternative confrontate e analizzato nelle sue componenti principali: costo per acquisto farmaci, costo di somministrazione (materiali e lavoro), costo delle reazioni avverse e costo di degenza

3mg/kg (40%) o L-AmB 5mg/kg (42%) e che tale differenza possa raggiungere la significatività statistica utilizzando un campione più ampio di pazienti.

Partendo, dunque, da questa ipotesi, abbiamo ritenuto logico effettuare l'analisi costo-efficacia incrementale per decidere sulla convenienza ad utilizzare una delle tre alternative. Infatti, quando strategie confrontabili producono risultati qualitativamente simili ma quantitativamente differenti, occorre utilizzare l'analisi costo/efficacia incrementale come tecnica adeguata per ottenere l'efficienza allocativa delle risorse.

La Tabella X e la Figura 2 riportano i risultati dell'analisi costo-efficacia attuata in base al modello decisionale proposto con i parametri fissati al valore base e l'efficacia considerata come quantità (probabilità) di successi terapeutici.

Il trattamento con ABLC 5mg/kg risulta contemporaneamente più costoso (+82 euro) e meno efficace (- 0,07 unità di probabilità), rispetto ad L-AmB 3 mg/kg, ed è pertanto dominato da quest'ultimo, ovvero da scartare come scelta perché non conveniente.

Il trattamento con L-AmB 5 mg/kg induce un modesto, probabilmente non significativo, incremento di efficacia (+0,02 unità di probabilità) con un costo incrementale di 3.202 euro, rispetto ad L-AmB 3 mg/kg. Pertanto, ottenere un successo in più su cento pazienti, utilizzando L-AmB 5mg/kg invece di L-AmB 3mg/kg, comporterebbe un costo aggiuntivo per il SSN di ben 160.097 euro, ovvero un esborso aggiuntivo verosimilmente eccessivo e non facilmente giustificabile non solo sul piano economico, ma anche sul piano dell'equità distributiva.

DISCUSSIONE E ANALISI DI SENSIBILITÀ

Analisi con scenario modificato

Lo studio di Wingard ha dimostrato una differenza statisticamente significativa tra L-AmB 5mg/kg e ABLC 5mg/kg in termini di per-

Voci di costo	L-AMB 3 mg/kg/die	L-AMB 5 mg/kg/die	ABLC 5 mg/kg/die
Media generale	17.241,30	20.443,23	17.323,38
Successi	15.847,32	18.983,73	13.391,20
Fallimenti	18.170,61	21.500,10	19.286,52
Sopravvissuti	18.423,98	21.613,46	20.866,82
No nefrotossicità	16.086,37	19.221,29	13.751,53
No dialisi	15.847,32	18.983,73	13.391,20
Dialisi	19.204,46	22.340,87	16.748,34
Nefrotossicità	25.055,51	28.191,92	22.599,39
No dialisi	23.407,56	26.543,97	20.951,44
Dialisi	29.444,00	32.580,41	26.987,88
Morti	15.847,32	18.983,73	13.391,20

Tabella IX

Costo medio totale/paziente stimato dal modello decisionale in funzione dei risultati della terapia antifungina, per le tre strategie terapeutiche analizzate. Valori in euro

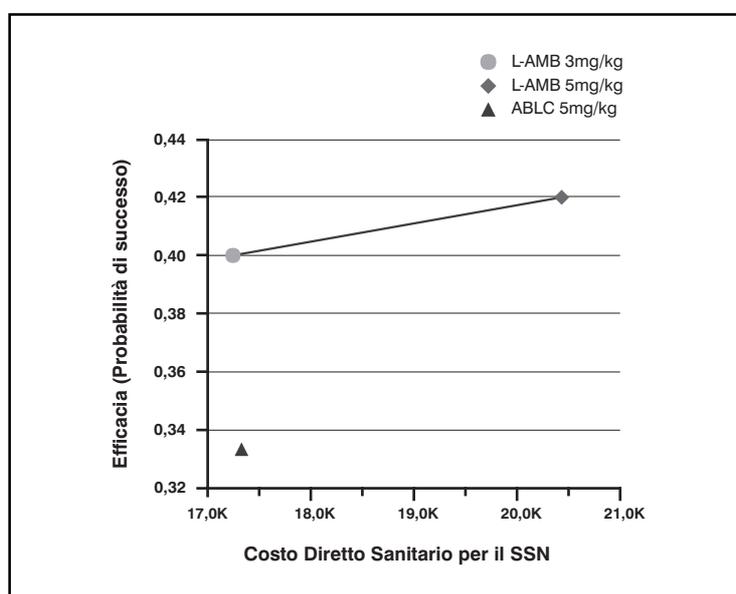


Figura 2

Rappresentazione grafica dell'analisi costo-efficacia incrementale condotta sullo scenario base (costo per successo). Valori di costo in euro

centuale di sopravvivenza entro una settimana dall'ultima dose di antifungino [32]. Pertanto appare razionale l'analisi costo-efficacia incrementale laddove per efficacia si intenda la probabilità di sopravvivenza piutto-

Strategia	Costo (in euro)	Costo Incr. (in euro)	Efficacia (Prob. Successo)	Efficacia Incr. (Prob.)	Rapporto C/E (euro/Succ.)	Rapporto C/E incr (ICER) (euro/Succ.)
L-AMB 3mg/kg	17.241		0,40		43.103	
ABLC 5mg/kg	17.323	82	0,33	-0,07	52.022	(Dominato)
L-AMB 5mg/kg	20.443	3.202	0,42	0,02	48.674	160.097

Tabella X

Risultati dell'analisi costo-efficacia incrementale condotta sullo scenario base (costo per unità di successo)

Dominanza: la strategia "ABLC 5mg/kg" è dominata da "L-AMB 3mg/kg"

Dominanza estesa: nessuna strategia è stata eliminata per dominanza estesa

Analisi Costo-Efficacia di Amfotericina B Liposomiale (L-AmB) versus Amfotericina B Complesso Lipidico

Strategia	Costo (in euro)	Costo Incr. (in euro)	Efficacia (Prob. Sopravv.)	Efficacia Incr. (Prob.)	Rapporto C/E (euro/Sopravv.)	Rapporto C/E incr (ICER) (euro/Sopravv.)
L-AMB 3mg/kg	17.241		0,94		18.322	
ABLC 5mg/kg	17.323	82	0,86	-0,08	20.167	(Dominato)
L-AMB 5mg/kg	20.443	3.202	0,98	0,03	20.967	94.174

Tabella XI

Risultati dell'analisi costo-efficacia incrementale condotta sullo scenario modificato come parametro di valutazione dell'efficacia (costo per unità di sopravvivenza)

Dominanza: la strategia "ABLC 5mg/kg" è dominata da "L-AMB 3mg/kg"

Dominanza estesa: nessuna strategia è stata eliminata per dominanza estesa

sto che la probabilità di successo, come definito da protocollo.

La Tabella XI riporta i risultati dell'analisi costo-efficacia incrementale attuata sullo scenario modificato che considera l'efficacia valutata in termini di unità (probabilità) di sopravvivenza.

L'analisi costo-efficacia condotta sullo scenario modificato ha confermato nella sostanza i risultati ottenuti con lo scenario base.

In particolare, il trattamento con ABLC 5 mg/kg risulta essere dominato dal trattamento con L-AmB 3mg/kg. Inoltre, ottenere un sopravvissuto in più su 100 pazienti con il trattamento L-AmB 5mg/kg invece di L-AmB 3mg/kg comporta un costo aggiuntivo per il SSN di 94.174 euro, una somma verosimilmente ritenuta eccessiva.

La valutazione dell'efficacia in termini di sopravvivenza apre, tuttavia, prospettive in-

	Costi Diretti Sanitari			Efficacia (Probabilità Successo)			Rapporto C/E		
	L-AMB 3mg/kg	L-AMB 5mg/kg	ABLC 5mg/kg	L-AMB 3mg/kg	L-AMB 5mg/kg	ABLC 5mg/kg	L-AMB 3mg/kg	L-AMB 5mg/kg	ABLC 5mg/kg
Media	16.729	19.781	17.172	0,40	0,42	0,33	41.917	47.032	52.020
DS	3.227	7.612	2.958	0,03	0,03	0,02	8.532	18.420	9.886
Minimo	11.354	10.938	12.676	0,33	0,35	0,27	26.431	24.196	35.099
0,25	12.547	12.527	13.725	0,35	0,37	0,29	29.881	28.721	39.643
Mediana	16.198	17.558	16.575	0,40	0,42	0,33	40.628	42.052	50.033
9,75	24.761	41.255	24.741	0,45	0,47	0,38	64.076	98.197	75.782
Massimo	40.769	74.595	46.082	0,47	0,51	0,40	96.609	192.752	138.386
T test	L-AMB3 vs ABLC5	p=0,001			P<0,001			P<0,001	
	L-AMB3 vs L-AMB5	p<0,001			P<0,001			P<0,001	
	L-AMB5 vs ABLC5	p<0,001			P<0,001			P<0,001	

Tabella XII

Risultati dell'analisi di sensibilità probabilistica: valori medi, DS e distribuzione percentuale dei costi, dell'efficacia e dei rapporti costo-efficacia stimati mediante simulazione di 1.000 casi con il metodo Monte Carlo. Valori dei costi in euro

Strategia	Costo (in euro)	Costo Incr. (in euro)	Efficacia (Prob. Sopravv.)	Efficacia Incr. (Prob.)	Rapporto C/E (euro/Sopravv.)	Rapporto C/E incr (ICER) (euro/Sopravv.)
L-AMB 3mg/kg	16.729		0,40		41.734	
ABLC 5mg/kg	17.172	443	0,33	-0,07	51.724	(Dominato)
L-AMB 5mg/kg	19.781	3.051	0,42	0,02	46.832	141.792

Tabella XIII

Risultati dell'analisi costo-efficacia incrementale condotta sui risultati della micros simulazione bidimensionale di 1.000 soggetti col metodo Monte Carlo

Dominanza: la strategia "ABLC 5mg/kg" è dominata da "L-AMB 3mg/kg"

Dominanza estesa: nessuna strategia è stata eliminata per dominanza estesa

teressanti e consente, soprattutto, di riportare la valutazione dell'ICER al convenzionale rapporto "costo per anno di vita guadagnato" (euro/YOL). Non rientra nello scopo di questo lavoro valutare tale tipo di relazione e di estrapolazione. Inoltre, per procedere, avremmo bisogno di conoscere la sopravvivenza attesa, in anni, per i pazienti neutropenici sopravvissuti ad un episodio di febbre persistente sostenuta da infezione fungina e trattati con L-AmB o ABLC. Per puro esercizio, se ipotizziamo che la sopravvivenza attesa sia mediamente di un anno, ne consegue che il valore ICER sopra stimato come scenario modificato assume il significato di 94.174 euro/YOL. Poiché verosimilmente la sopravvivenza media, almeno per alcune categorie di neutropenici, è superiore ad un anno, si può facilmente dedurre che usare L-AmB 5mg/kg invece di L-AmB 3mg/kg può risultare conveniente secondo i criteri oggi convenzionalmente accettati dai paesi sviluppati che fissano la soglia della convenienza e della accettabilità ad un valore di WTP pari rispettivamente a 20.000 euro/YOL e a 100.000 euro/YOL.

Si deve, ovviamente, sottolineare come queste conclusioni per essere ragionevoli, devono essere confortate dalla dimostrazione di una significativa differenza di efficacia tra le due dosi di L-AmB considerate.

Analisi di sensibilità probabilistica

L'analisi di sensibilità probabilistica, attuata per valutare l'impatto della variabilità dei parametri attorno ai valori centrali, ha confermato le conclusioni ottenute sulla base del valore atteso stimato con la simulazione deterministica del modello base impostato sui valori medi.

Le Tabelle XII e XIII e la Figura 3 riassumono i risultati dell'analisi dei costi e dell'analisi costo-efficacia, effettuate secondo la prospettiva del SSN italiano mediante microsimulazione bi-dimensionale di 1.000 soggetti, campionando col metodo Monte Carlo 1.000 differenti combinazioni dei parametri, estraendo a caso i singoli valori dalle distribuzioni dei parametri impostate nel modello.

Le distribuzioni dei costi individuali stimati su 1.000 pazienti simulati, rappresentate in Figura 3, sono asimmetriche e possono essere considerate lognormali. Analoga morfologia assumono le distribuzioni dei rapporti costo-efficacia.

I valori medi dei costi, dell'efficacia e dei rapporti costo-efficacia stimati per le tre alternative col metodo probabilistico sono simili a quelli ottenuti con la stima deterministica.

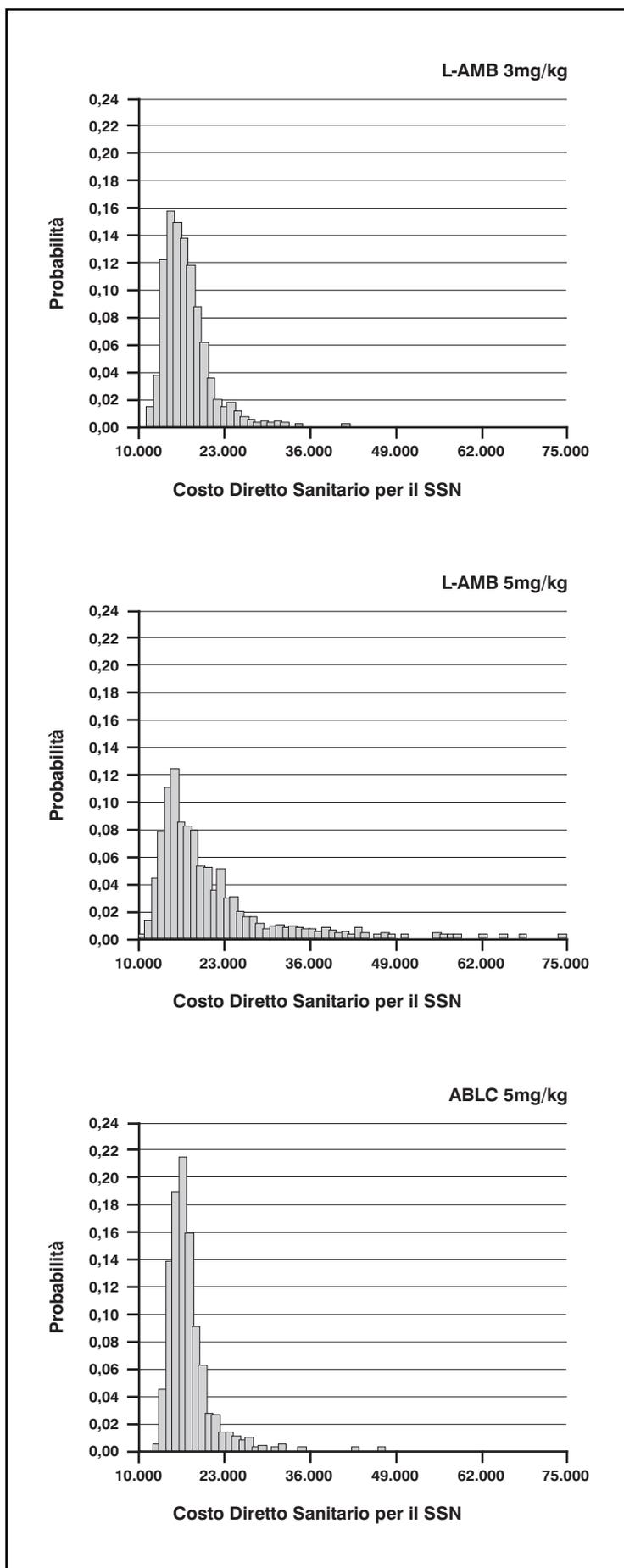


Figura 3

Distribuzione dei costi stimati su 1.000 pazienti simulate con il metodo Monte Carlo. Valori in euro

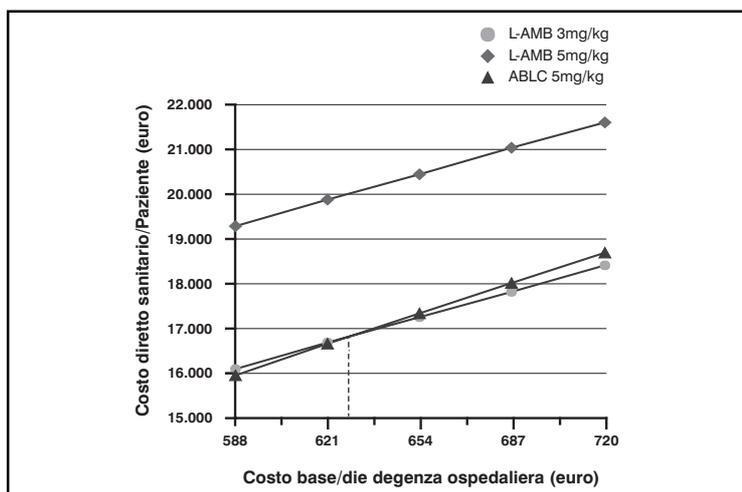


Figura 4
Rappresentazione grafica dell'analisi di sensibilità ad una via condotta sul parametro "costo base/die della degenza ospedaliera" nel range di variazione $\pm 10\%$ del valore basale. Valori di costo in euro

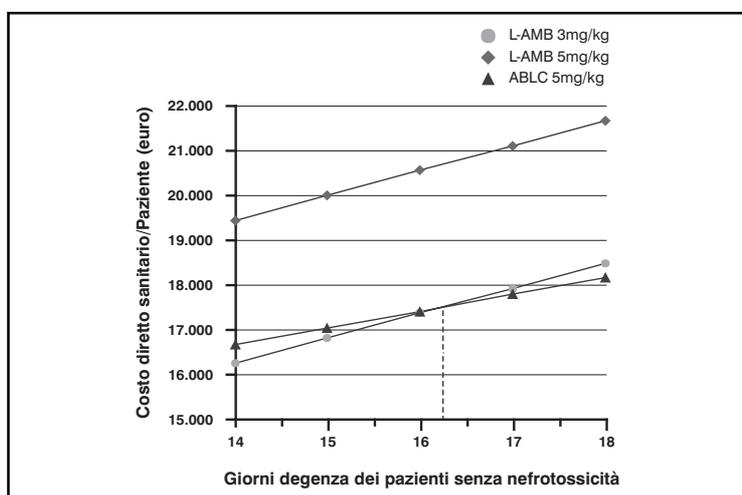


Figura 5
Rappresentazione grafica dell'analisi di sensibilità ad una via condotta sul parametro "giorni di degenza dei pazienti senza nefrotossicità" nel range di variazione 14-18 giorni. Valori di costo in euro

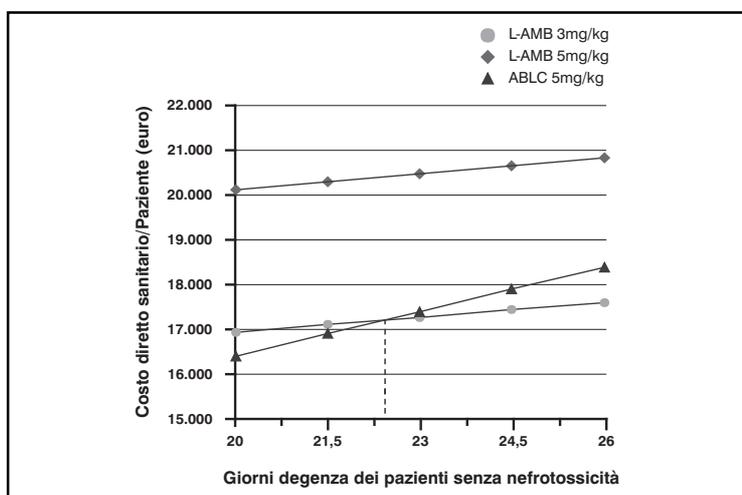


Figura 6
Rappresentazione grafica dell'analisi di sensibilità ad una via condotta sul parametro "giorni di degenza dei pazienti con nefrotossicità" nel range di variazione 20-26 giorni. Valori di costo in euro

L'analisi statistica, attuata con il test t di Student sulle medie e deviazioni standard di ciascun parametro, dimostra che le differenze nei costi, nell'efficacia e nei rapporti costi-efficacia sono altamente significative tra coppie di alternative (Tabella XII).

Questo risultato è una ulteriore giustificazione dell'opportunità di attuare l'analisi costo-efficacia.

L'analisi costo-efficacia probabilistica, effettuata sullo scenario base secondo il SSN, conferma i risultati dell'analoga analisi condotta con metodo deterministico.

In particolare, l'alternativa ABLC 5mg/kg risulta dominata da L-AmB 3mg/kg e il valore ICER di L-AmB 5mg/kg su L-AmB 3mg/kg (141.792 euro/Succ) è praticamente sovrapponibile a quello stimato col metodo deterministico (Tabella XIII).

Analisi di sensibilità ad una via

L'analisi di sensibilità ad una via attuata sui singoli parametri elementari di costo valorizzati con maggiore incertezza ha evidenziato la sostanziale robustezza delle conclusioni ottenute con la stima deterministica attuata secondo lo scenario base del modello. In particolare, la variazione di tali parametri entro un range ragionevole non modifica la posizione relativa dei costi diretti sanitari di L-AmB 5mg/kg, che rimangono sempre più elevati rispetto alle altre due alternative. La posizione relativa dei costi di L-AmB 3mg/kg e dei costi di ABLC 5mg/kg si inverte, invece, al variare dei costi giornalieri della degenza ospedaliera (Figura 4), al variare dei giorni di degenza dei soggetti senza nefrotossicità (Figura 5) e dei pazienti che presentano nefrotossicità da amfotericina B (Figura 6), al variare del costo aggiuntivo della degenza dovuto a nefrotossicità (Figura 7) nonché al variare del numero di sedute di emodialisi dei soggetti con nefrotossicità (Figura 8).

Il valore soglia di questi parametri di costo, al quale i costi diretti sanitari di ABLC 5mg/kg e di L-AmB 3 mg/kg diventano uguali, sono vicini al valore base assunto dal modello. Si deve anche notare che, prima e dopo l'incrocio, i costi dei due trattamenti rimangono sempre molto vicini tra loro.

CONCLUSIONI

La gestione delle micosi sistemiche dei pazienti con neutropenia febbrile rappresenta un onere elevato per il SSN e per gli ospedali che hanno in cura questo tipo di pazienti.

L'uso di preparati lipidici di amfotericina B rappresenta un sensibile progresso rispetto al trattamento standard con amfotericina B desossicolato.

L'analisi costo-efficacia, condotta sulla base dei risultati dello studio di Wingard [32] e dei costi italiani, indica che L-AmB 3mg/kg è maggiormente costo-efficace rispetto ad ABLC 5 mg/kg, essendo mediamente meno costoso e più efficace. Ai valori base del modello, ABLC è dominato da L-AmB 3 mg/kg e dovrebbe quindi essere scartato come scelta.

L-AmB alla dose più elevata di 5mg/die può consentire, rispetto alla dose di 3mg/kg, un ulteriore incremento di efficacia, ma ad un costo incrementale per il SSN che non appare accettabile qualora l'efficacia venga rappresentata come quantità di successi. Inoltre, dovrebbe essere provata la significatività statistica dell'incremento di efficacia. Tuttavia, se l'efficacia viene espressa come probabilità di sopravvivenza e la sopravvivenza media dei pazienti neutropenici è di alcuni anni, anche l'uso di L-AmB 5mg/kg può risultare conveniente per il SSN.

I risultati ottenuti dipendono in larga parte dalle diverse incidenze di reazioni avverse correlate alle due preparazioni lipidiche di amfotericina B. In particolare, la maggiore frequenza di reazioni avverse da infusione e di nefrotossicità correlate all'uso di ABLC comporta un maggior costo ospedaliero di gestione e annulla la rilevante differenza del costo di acquisto nei confronti di L-AmB.

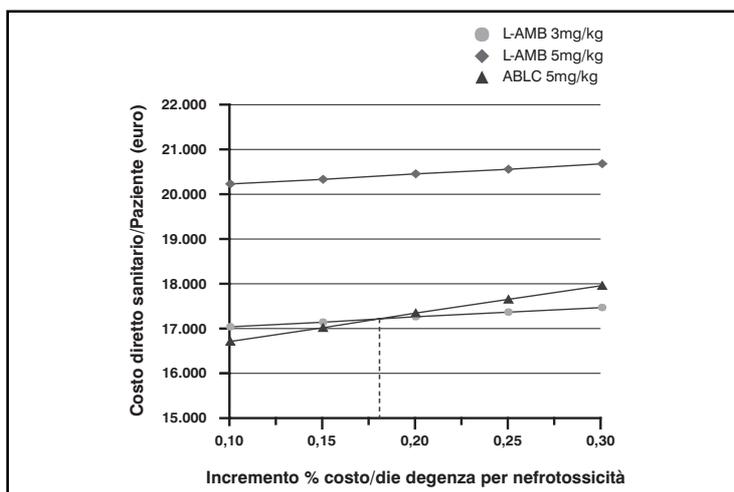


Figura 7

Rappresentazione grafica dell'analisi di sensibilità ad una via condotta sul parametro "incremento % del costo/die di degenza dovuto a nefrotossicità" nel range di variazione 10%-30%. Valori di costo in euro

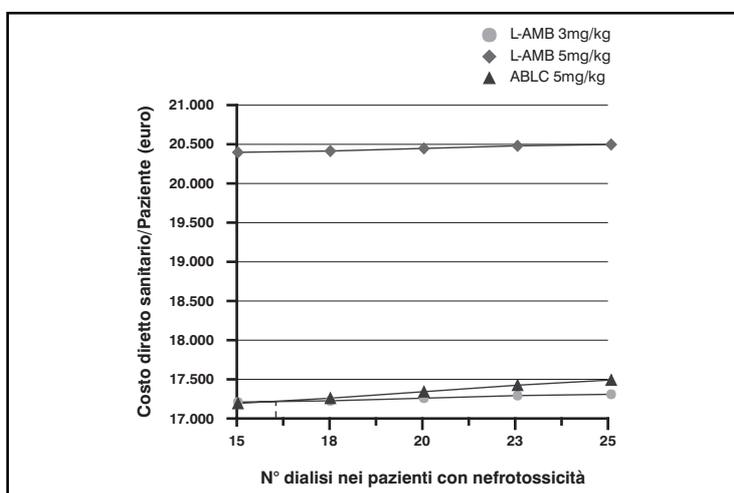


Figura 8

Rappresentazione grafica dell'analisi di sensibilità ad una via condotta sul parametro "n° emodialisi nei pazienti con nefrotossicità" nel range di variazione 15-25. Valori di costo in euro

BIBLIOGRAFIA

1. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997;25:551-73.
2. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72:101-11.
3. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989;86: 668-72.
4. Walsh TJ, Lee J, Lecciones J, et al. Empiric therapy with amphotericin B in febrile granulocytopenic patients. *Rev Infect Dis* 1991;13:496-503.
5. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G, Huebner K. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* 1996;33:23-32.

Analisi Costo-Efficacia di Amfotericina B Liposomiale (L-AMB) versus Amfotericina B Complesso Lipidico

6. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;26:781–805.
7. Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2121 published cases. *Rev Infect Dis* 1990;12:1147–201.
8. Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev Infect Dis* 1990; 12:308–29.
9. Grasela TH Jr, Goodwin SD, Walawander MK, Cramer RL, Fuhs DW, Moriarty VP. Prospective surveillance of intravenous amphotericin B use patterns. *Pharmacotherapy* 1990; 10:341–8.
10. Hiemenz JW, Walsh TJ. Lipid formulations of amphotericin B: recent progress and future directions. *Clin Infect Dis* 1996;22(Suppl 2):S133–44.
11. Clark AD, McKendrick S, Tansen PJ, Franklin IM, Chopra R. A comparative analysis of lipid complexed and liposomal amphotericin B preparations in haematological oncology. *Br J Haematol* 1998;103:198–204.
12. Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis* 1998; 27:603–18.
13. Kaltenbach BL, Ross MB. Review of the lipid-based amphotericin B products. *Pharmacy & Therapeutics* 1998; 23:487–94.
14. Leenders ACAP, Daenen S, Jansen RLH, et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J Haematol* 1998;103:205–12.
15. Tollemar J, Ringdén O. Lipid formulations of amphotericin B: less toxicity but at what economic costs? *Drug Safety* 13: 207-218, 1995.
16. Jensen GM, Skenes CR, Bunch TH, Wiessmn CA, Amirghahari N, Satorius A, Moynihan KL, Eley CGS. Determination of the relative toxicity of amphotericin B formulations: a red blood cell potassium release assay. *Drug Delivery* 6: 81-88, 1999.
17. Tiphine M, Letscher-Bru V, Herbrecht R. Amphotericin B and its new formulations: pharmacologic characteristics, clinical efficacy, and tolerability. *Transpl Infect Dis* 1: 273-283, 1999.
18. Viscoli C, Castagnola E. Emerging fungal pathogens, drug resistance and the role of lipid formulations of amphotericin B in the treatment of fungal infections in cancer patients: a review. *Int J Infect Dis* 3: 109-118, 1999.
19. Dupont B. Overview of the lipid formulations of amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* 49 (suppl S1): 31-36, 2002.
20. Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, et al. Amphotericin B: time for a new “Gold Standard”. *Clin Infect Dis* 37: 415-425, 2003.
21. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999;340:764–71.
22. Anaissie E, White M, Uzun O, et al. Amphotericin B lipid complex (ABLC) versus amphotericin B for treatment of hematogenous and invasive candidiasis: a prospective, randomized, multicenter trial [abstract LM21]. In: Program and abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1995:330.
23. White MH, Bowden RA, Sandler ES, et al. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1998;27:296–302.
24. Bowden R, Chandrasekar P, White M, et al. A double-blind, randomized controlled trial of amphocil (ABCD) vs. amphotericin B (AmB) for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. In: Proceedings of the 10th International Symposium on Infection in the Immunocompromised Host (21–24 June; Davos, Switzerland). 1996.
25. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, 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;98:711–8.
26. Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother* 49 (suppl S1): 37-41, 2002.
27. Hann IM, Prentice HG. Lipid-based amphotericin B: a review of the last 10 years of use. *Int j Antimicrob Agents* 17: 161-169, 2001.
28. Cordonnier C, Bresnik M, Ebrahimi R. Liposomal Amphotericin B (L-AMB) Efficacy in Invasive Filamentous Fungal Infections (IFFI): Pooled Analysis. 44th ICAAC, October 30–November 2, 2004, Washington, DC, USA.
29. Eandi M. Costo-efficacia dell’amfotericina B liposomiale nella terapia dell’aspergillosi invasiva. *Farmeconomia e Percorsi Terapeutici* 2004; 5(1): 47-61

30. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal Amphotericin B (L-AMB) as Initial Therapy for Invasive Filamentous Fungal Infections (IFFI): A Randomized, Prospective Trial of a High Loading Regimen vs. Standard Dosing (AmBiLoad Trial). ASH 2005, Atlanta, Abstract #3222. *Blood* 106, 2005.
31. Fleming RV, Kantarjian HM, Husni R, Rolston K, Lim J, Raad I, Pierce S, Cortes J, Estey E. Comparison of amphotericin B lipid complex (ABLC) vs Ambisome in the treatment of suspected or documented fungal infections in patients with leukaemia. *Leukemia and Lymphoma* 40: 511-520, 2001.
32. Wingard JR, White MH, Anaisse E, Raffalli J, Goodman J, Arrietta A, and the L Amph/ABLC Collaborative Study Group. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B Lipid Complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 31: 1155-1163, 2000.
33. Cagnoni PJ, Hiemenz J, Prendergast M, Arndt C, Bodensteiner D, Greenberg R, Schuister M, Seibel N, Yeldandi V, Walsh T, Tong K. Pharmacoeconomic assessment of liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B deoxycholate in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients. Proc ASCO annual meeting 1999 (abstract 2268).
34. Greenberg RN, Cagnoni PJ, Prendergast MM, Tong KB. Pharmacoeconomics of liposomal amphotericin B versus Amphotericin B Lipid Complex in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients. ICAAC 2000, Poster session, abstract 125.
35. Craig B, Black M, Sendi P. Uncertainty in Decision Models Analyzing Cost-Effectiveness. *Med Decis Making*, Letter 20: 134-136, 2000.
36. Halpern E, Weinstein M, Hunink M, Gazelle GS. Representing First- and Second-order Uncertainties by Monte Carlo Simulation for Groups of Patients. *Med Decis Making* 20: 314-322, 2000.