A**nálisis de coste-efectividad de Vaborem (R) en las infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos (CRE) - Klebsiella pneumoniae. Mennini FS et al. Health Economics Review 2021; 11:42.**
Esther Moreno, Victoria Lobo, Ainoa González, Rubén Martín, Miguel Ángel García 29-MAYO-2023

A/ ¿Es válida esta evaluación?

Preguntas de eliminación

1. ¿Está bien definida la pregunta u objeto de la evaluación?.....SÍ

Cuál es la perspectiva del análisis
Si es una evaluación económica completa (compara costes y efectos) o incompleta
Si se evalúa una sola opción o se comparan varias alternativas
Cuál es el horizonte temporal

Se pretende evaluar el coste-efectividad de MEROPENEM/VABORBACTAM (M/V) frente al mejor tratamiento disponible en pacientes con infecciones por CRE-KPC en Italia.
La perspectiva del análisis fue la del Sistema Nacional de Salud Italiano, desde una perspectiva conservadora (incluye sobre todo costes directos); no incluye el descenso del uso de recursos por curación, o el aumento de ese uso de recursos ante la hospitalización prolongada.
Compara tratamiento con M/V con el mejor tratamiento antibiótico disponible (MTD o BAT) de forma análoga al estudio TANGO II. El BAT incluye, solo o en combinación, carbapenem, aminoglucósido, polimixina B, colistina, tigeciclina o cefta-avi (éste último en monoterapia) (67% recibió terapia combinada que incluyó un carbapenémico).

2. ¿Existe una descripción suficientemente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?.....SÍ

¿Se define bien el árbol de decisión (o equivalente) de las actuaciones a seguir?
¿Se describe la intervención o intervenciones, quién hará, a quién se aplica, dónde y con qué frecuencia?

Modelo de árbol de decisión (modelizar dilemas de decisión en atención aguda y en enfermedades evolutivas a medio plazo, como las infecciones) que simula la vía clínica seguida por los médicos que tratan pacientes con infección por CRE-KPC confirmada en Italia en un horizonte temporal de 5 años.
Se construyen 2 cohortes de 1000 pacientes hospitalizados representativos de la población diana: ITU complicadas, neumonía nosocomial o NAVM, bacteriemia o infección intraabdominal complicada.
Parámetros demográficos de la población por intención de tratar modificada confirmada ECR microbiológicamente (mCRE-MITT, N= 47). En concreto, edad media 62,5 años, peso medio 76 kg, 51,1% varones.
El árbol de decisión incluye: pacientes tratados con M/V o MTD con 2 posibilidades, NEFROTOXICIDAD vs NO NEFROTOXICIDAD. La primera se sometería o no a terapia de reemplazo renal (TRR) intrahospitalaria. Tras esa opción, se describe si se curan o no se curan (de su nefrotoxicidad) y si sobreviven o fallecen. Entre los que sobreviven, valoramos si se someten o no a TRR crónica, y si finalmente son dados de alta domiciliaria (AD), traslado a LTC (centro de atención a crónicos), y finalmente si fallecen o no. (Figura 1)

Cómo se evalúan costes y consecuencias

3. ¿Existen pruebas de la efectividad, de la intervención o del programa evaluado?.....SÍ

La efectividad puede probarse a partir de ensayos clínicos, a partir de investigación de síntesis (revisiones sistemáticas) o a partir de otro tipo de estudios
Frecuentemente, las evaluaciones económicas han de integrar diversos tipos de conocimiento a partir de distintos tipos de estudio

La mayor parte de los datos clinicos se obtuvieron del ensayo clínico TANGO II (resumen de inputs, tabla 1). otros se obtuvieron por consulta con experto médico.

4. ¿Los efectos de la intervención (o intervenciones) se identifican, se miden y se valoran o consideran adecuadamente? .....SÍ

Los efectos pueden ser simples (control adecuado de la TA) o alternativamente puede utilizarse lo que se denomina el "constructo efecto", que consiste en agrupar varias medidas del efecto en una sola; posteriormente medirlo de modo adecuado y realizar un juicio de valor sobre su calidad.
Los efectos se miden en unidades naturales (años de vida), unidades más complejas (años ajustados por calidad QALYs) o traslaciones de éstas a unidades económicas.
El modelo se centra en eventos clinicos descritos en el estudio TANGO II: nefrotoxicidad, con necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR), curación (clínica), supervivencia o fallecimiento, con alta a domicilio (AD) o a centro de atención de crónicos (LTC).
La efectividad del tratamiento (curación, mortalidad, eventos adversos, nefrotoxicidad) se obtienen del estudio TANGO II, y la probabilidad de complicaciones renales en pacientes con nefrotoxicidad se obtuvo de un experto médico. Los factores que influyeron en la estimacion de la mortalidad más allá de los 28 días fueron parámetros demográficos (edad y sexo), índice de comorbilidad de Charlson, la tasa de mortalidad de la población general en Italia, y la mortalidad asociada a los pacientes sometidos a una TRR (tabla 1). La infección no hace arrastrar secuelas, por lo que la mortalidad por todas las causas tras 28 dias en pacientes con y sin TRR crónica es la misma (y significativamente mayor en pacientes con fallo renal: 29,6 vs 61,4% en el primer año, 30,3 y 70,3% en el 2º, 31 y 75,4% en el 3º, 31,8 y 89,2% en el 4º, y 32,6 y 92,4% en el 5º año
El modelo captura los resultados a corto plazo hasta el día 28 y simula los resultados a largo plazo a 5 años. Se calculan los costes totales y los AVAC se calculan según la incidencia de eventos, y se simulan a lo largo del horizonte temporal para calcular ambos (costes y AVAC). Se hace análisis de sensibilidad, con distintos horizontes temporales.
La calidad de vida, la utilidad de los enfermos en las distintas situaciones clinicas se describen en la tabla 2 suplementaria.

5. ¿Los costes en que se incurre con la intervención (o intervenciones) se identifican, se miden y se valoran adecuadamente?.....SÍ
Habitualmente deben identificarse los recursos necesarios (drogas, enfermeras), medirlos en unidades adecuadas y calcular el precio de estas unidades. Idealmente se deben documentar estos recursos por separado.
Los costes se definen de diferentes modos (directos médicos o no, indirectos, intangibles, etc) y pueden medirse o estimarse de diferentes modos.
Los costes se obtuvieron de la legislación y del listado oficial de precios de los fármacos en Italia. El uso de recursos fue validado por un experto nacional.
Se adopta la perspectiva del Sistema Nacional de Salud Italiano. Opción conservadora, porque sólo se incluyen costes directos asumidos por el SNS para el abordaje de las infecciones. No se tienen en cuenta costes indirectos (pérdida de productividad de pacientes y cuidadores) aunque debieran reducirse al disminuir las complicaciones de la enfermedad. Tampoco se valora el menor uso de recursos por la reducción del % de shock séptico, porque la forma de contabilización son tarifas "todo incluido". Costes directos incluidos = del tratamiento, costes administrativos, del manejo de la enfermedad.
Los costes considerados estaban asociados a: tratamiento farmacológico (de adquisición de los antibióticos), del abordaje de las infecciones durante la hospitalización, y de las complicaciones encontradas (fracaso terapéutico -4533 euros-, TRR crónica -38819 euros/año-y LTC -hospitalización a largo plazo, 45213 euros primer año y 44268 tras el primer año-). no se tuvieron en cuenta los costes por administración de fármacos, la nefrotoxicidad o el uso de TRR durante la primera hospitalización porque estaban incluidos en la tarifa estándar del GRD para la hospitalización (3048,04 euros = 4533,27 euros coste de hospitalización según GRD - coste de adquisición del antibiótico).
Los costes de adquisición de los antibioticos fueron de fábrica, sin IVA y con aplicación de otros descuentos. El coste de 1 ciclo de tratamiento con M/V fue 2301,49 euros, y 1 ciclo de BAT 1485,23 euros.

6. ¿Se aplican tasas de descuento a los costes de intervención / es? ¿y a los efectos? .....SÍ
Tasa de descuento del 3% a los costes y a los efectos (beneficios).

B/ ¿Cuáles son los resultados?

7. ¿Cuáles son los resultados de la evaluación?

¿Qué unidades usan? (coste año vida, coste QALY, beneficio neto)
Los resultados idealmente deben ser consecuencia de un análisis incremental: se relacionan los costes incrementales (los generados por el uso de una alternativa en vez de la otra) con los efectos, utilidades o beneficio

8. ¿Se realizó un analisis de sensibilidad adecuado?

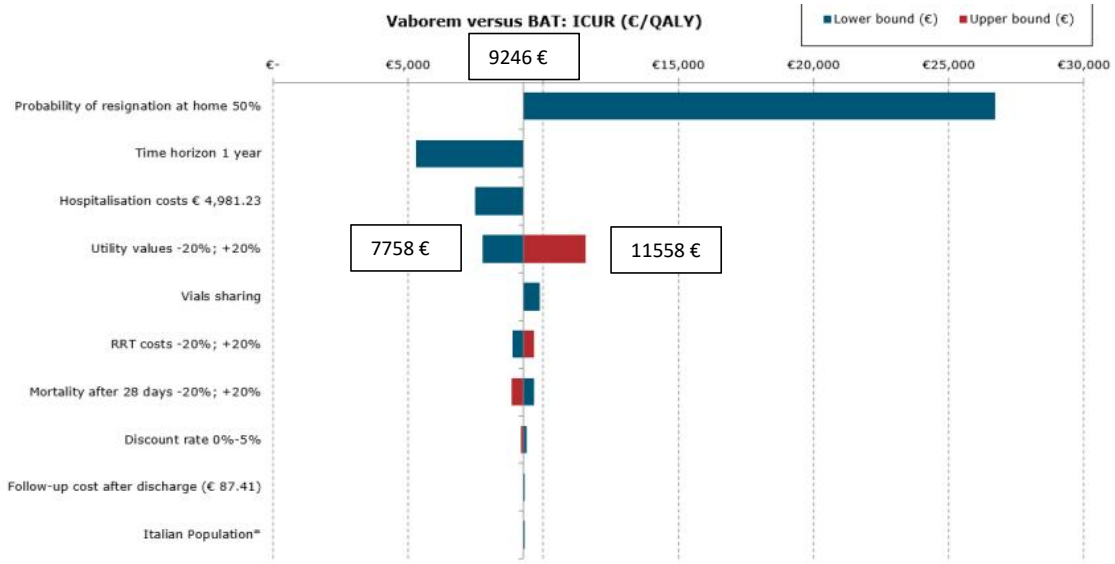
Es decir, cuánto cambiaría el resultado si un en un modelo cambiamos variables relacionadas con los costes o con la efectividad o con otras circunstancias de uso.
¿Cambiaron todas las variables sobre las que existe una incertidumbre importante?

Se realizó análisis del caso base, y también se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos para explorar el nivel de incertidumbre de los resultados del modelo.
Parámetros modificados en los análisis determinísticos:
-entornos del modelo: características demográficas, horizonte temporal menor (28 días y 1 año), distintas tasas de descuento (0 a 5%), valores de utilidad +/-20%;
- calibración de la efectividad, con costes de atención a largo plazo aumentados un 50% (hasta 9499 €); mortalidad tras 2 días +/- 20%;
- y calibración de costes (costes de hospitalización de hasta 4981 €, costes de TRR +/-20%, compartir los viales y costes de seguimiento al alta de hasta 87,41 €.
También se planteó análisis de sensibilidad probabilístico con 1000 simulaciones aleatorias de Monte Carlo con distribuciones de variables continuas y con valores de entre 0 y 1. Los datos provenientes del estudio TANGO II se consideraron los errores estándar relativos, y para otros se consideró un error estándar del 20%.

* Análisis del caso base, puntual:
Pacientes tratados con M/V acumulan a lo largo de 5 años 1,786 AVAC a un coste de 29750,85 euros, mientras MTD acumula 1,403 AVAC a un coste de 26202,28 euros. Lo que supone unos costes incrementales de 3548,57 euros (sobre todo por costes de tratamiento farmacológico y por mayores costes por tratamientos de larga duración asociados a mayor supervivencia (0,384 AVAC) sobre todo en relación a hospitalización sin nefrotoxicidad y mejoria de calidad de vida (utilidad) tras el alta. Todo ello supone una RCEI 7473 euros/AVG y RCUI 9246 euros/AVAC.

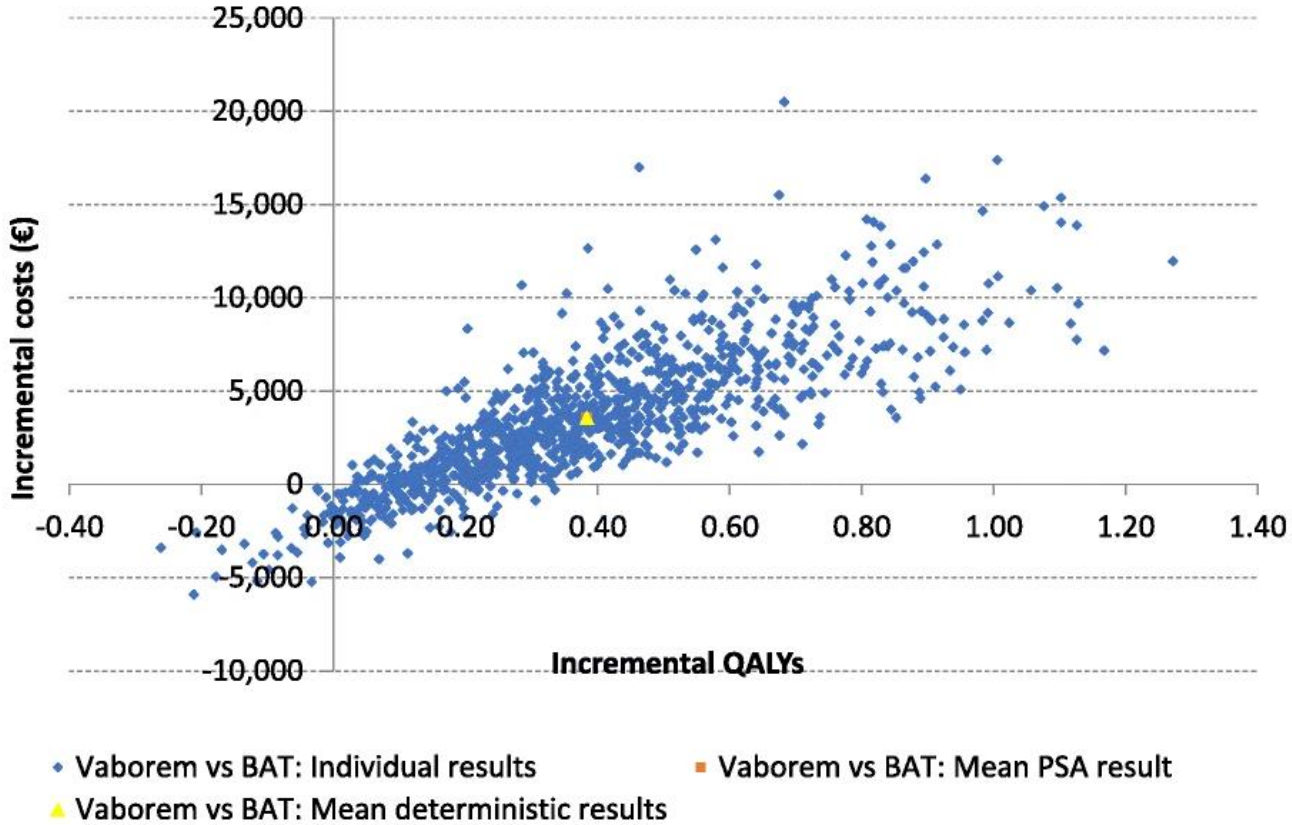
Opción	Costes (euros)	Efectividad (AVAC)	RCUI	
M/V	29750,85	1,786		
MTD	26202,28	1,403		
diferencias	3548,57	0,384	3548,57 / 0,384 = 9246	

* Análisis de sensibilidad determinístico. Gráfico de tornado: estimaciones de RCEI - RCUI con variaciones extremas de una variable o de otra (antes definida en material y métodos, como siempre, con sentido biológico). Entornos del modelo, calibración de efectividad y de costes: las valoraciones de RCUI son adecuados (de ser una opción dominante a 28 días a un valor de 7758 euros a un año vista; y un valor máximo de 26691 euros para una estimacion a largo plazo un 50% superior a la valoración inicial).



*Patients with an average age of 68.0 years and predominantly male (63.1%) [12].

* Análisis de sensibilidad probabilístico con simulación de MonteCarlo (figura 2): la mayoría (85,9%) de las estimaciones (puntos [coste incremental - AVAC incrementales]) caen en cuadrante noreste, con M/V más costoso y más efectivo que MTD, y 11,2% caen en el cuadrante sureste (opción dominante: coste incremental negativo -ahorro de costes- con AVAC - utilidad mayor).



* Por último, el análisis de la aceptabilidad de coste-efectividad (el valor máximo que el decisor querría pagar para eliminar toda la incertidumbre en la decisión de optar por una nuestra opción terapéutica M/V y no por otra) muestra que la probabilidad de que M/V sea coste efectivo en comparación con MTD llega a ser del 90% para un umbral de 15850 euros/AVAC.

La probabilidad de que VABOREM sea coste-efectivo alcanza el 90% si la disponibilidad a pagar es 15850 euros/AVAC.

EN RESUMEN:
- M/V reduce la tasa asociada al fracaso del tratamiento y la necesidad de terapia crónica de reemplazo renal.

- Puede aumentar costes relacionados con la adquisición de los fármacos y la atención a largo plazo (por mayor supervivencia).
- Los distintos análisis efectuados muestran resultados similares, lo que muestra la robustez del modelo.
- El tratamiento con M/V tiene un efecto importante en calidad de vida, con mínimo impacto en coste, por lo que se espera que sea una estrategia coste efectiva en comparación con MTD.

C/ ¿Ayudarán los resultados a la compra o implantación de servicios para nuestra población o nuestros pacientes?

9. ¿Sería el programa igualmente efectivo en tu medio?.....NO SÉ

Considera si la perspectiva utilizada es la adecuada y aplicable a tu contexto

El medio sanitario italiano puede ser (o no) similar al nuestro. La forma de contabilizar costes en bases a GRD puede infraestimar de forma conservadora el teórico beneficio de M/V. No contabiliza como apartado separado el uso de TRR intrahospitalaria. Se debieran realizar subgrupos en los GRD para homogeneizar la gravedad de los pacientes, y por tanto, el uso de recursos.

10. ¿Serían los costes trasladables a tu medio?.....NO

En el momento actual probablemente no, Han pasado años, y los costes de adquisicion de antibiótico y de estancia hospitalaria probablemente hayan cambiado.

11. **¿Vale la pena aplicarlos a tu medio?.....NO SÉ**

No parece adecuado plantear el análisis económico en base a un estudio de tan pequeño tamaño y con tan poca potencia estadística. Los resultados son muy discutibles, y se apoyan en que los resultados del ensayo son aparentemente favorables. El dato de la toxicidad renal, que es un resultado secundario y no es un objetivo planeado como primario desde un principio, es el que apoya la afirmación de que el tratamiento con M/V es coste efectiva.