Original

Análisis farmacoeconómico de las infecciones complicadas de la piel y partes blandas con ceftarolina o la combinación de vancomicina y aztreonam en España

Rev. OFIL 2017, 27;2:193-199

Fecha de recepción: 14/05/2016 - Fecha de aceptación: 11/01/2017

González García J1, Madueño Alonso A2, Gutiérrez Nicolás F1, Nazco Casariego GJ1, Valcárcel Nazco C3, González de la Fuente GA1, García Gil S1

1 Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (España)

2 Servicio de Microbiología y Medicina Preventiva. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (España)

3 Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS) (España)

Correspondencia:

Jonathan González García

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

Carretera Ofra, s/n

38620 Tenerife

Correo electrónico: [jonathangnz@hotmail.com](mailto:jonathangnz@hotmail.com)

Resumen

Objetivo: La ceftarolina es un antibiótico perteneciente al grupo de las cefalosporinas, de amplio espectro, incluyendo S. aureus resistentes a meticilina. El objetivo del presente estudio fue comparar la eficiencia de dos tratamientos antibióticos en las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos: ceftarolina y la combinación de vancomicina y aztreonam mediante un análisis farmacoeconómico.

Métodos: Para evaluar la razón coste-eficacia de ceftarolina frente a vancomicina/aztreonam en el tratamiento de las IcPTB se elaboró un modelo farmacoeconómico basado en un árbol de decisiones. La eficacia de los tratamientos se estimó a partir de la respuesta clínica a las 72h, procedentes del análisis retrospectivo de los resultados combinados de dos ensayos clínicos en los que se compararon ceftarolina frente a la combinación de vancomicina-aztreonam. La robustez de los resultados fue comprobada mediante la realización de un análisis de sensibilidad determinístico.

Resultados: La tasa de respuesta clínica a las 72h, fue del 74% para el grupo ceftarolina y 66,2% para el grupo vancomicina/aztreonam (diferencia, 7,8%; 95% CI, 1,3 a 14,0 p=0,018). El coste medio de la enfermedad por paciente fue de 8.210€ con ceftarolina y 7.917€ con vancomicina/aztreonam (diferencia de 293€). Ceftarolina fue el tratamiento dominante (más eficaz, con menores costes) en todos los supuestos del análisis de sensibilidad determinístico.

Conclusiones: Ceftarolina es coste-efectiva frente a la combinación de vancomicina y aztreonam en el tratamiento de las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.

Palabras clave: Ceftarolina, coste-eficacia, infección complicada de piel y partes blandas, Staphylococcus aureus, evaluación económica.

Cost-effectivness of ceftaroline fosamil versus vancomycin and aztreonam among patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus complicated skin and skin structure infections

SUMMARY

Background: Ceftaroline was non-inferior to vancomycin/aztreonam with respect to clinical cure rates in the treatment of complicated skin and skin structure infections (cSSSIs) in two Phase III trials, however was associated with significantly better clinical response to 72h.

Purpose: To evaluate the cost-effectiveness of ceftaroline fosamil vs. vancomycin and aztreonam in MRSA-confirmed cSSSIs using a decision analytic (DA) model.

Methods: A DA model was developed from the perspective of Spanish Health System to assess the cost-effectiveness of ceftaroline compared with the combination vancomycin-aztreonam. The effectiveness of the treatments were estimated from clinical response to 72h based from the retrospective analysis of pooled from two Phase III randomized controlled trials (CANVAS 1 and CANVAS 2). Univariate sensitivity analyses tested the robustness of the model to determine the degree to wich model uncertainties influenced outcomes.

Results: The rate of clinical response at 72h, was 74% for the ceftaroline group and 66.2% for vancomycin-aztreonam group (difference, 7.8%; 95% CI, 1.3 to 14.0 p=0.018). The total (medical plus drug) costs were € 7,917 for ceftaroline and € 8,210 for vancomycin-aztreona. In all of one-way sensitivity analysis scenarios, ceftaroline fosamil was the cost-effective treatment option.

Conclusion: Ceftaroline is cost-effective in patients with cSSSIs versus vancomycin-aztreonam.

Key Words: Ceftaroline, cost-effectiveness, complicated skin and skin structure infections, Staphylococcus aureus, economic evaluation.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones de piel y partes blandas complicadas (IcPTB) pueden estar causadas por una gran variedad de microorganismos, siendo Staphylococcus aureus el responsable de más del 40% de los casos1. Especialmente relevante resulta el aumento, en los últimos años en la incidencia de las IcPTB causadas por cepas de Staphylococcus aureus resistentes a meticilina (SARM)2,3 llegando a suponer más del 50% en muchas unidades de cuidados intensivos y servicios de urgencias. Otro motivo de preocupación es el elevado impacto económico asociado a infecciones causadas por SARM frente a aquellas causadas por cepas de Staphylococcus aureus Meticilin-sensibles (SAMS). Las infecciones nosocomiales causadas por SARM vs. SAMS resultan en una prolongación de la estancia media hospitalaria (12 vs. 4 días) y una mayor mortalidad (21 vs. 8%)4, lo que genera un mayor consumo de recursos sanitarios.

La vancomicina es el tratamiento de elección en este tipo de infecciones. Sin embargo, en los últimos años ha aumentado el número de cepas de SARM con sensibilidad disminuida (CMI >1,5mg/L) o incluso resistente (CMI >2mg/L) a este antibiótico5,6. Problemática que, aunque en menor medida, comienza a darse también con linezolid y daptomicina7,8. Por ello, se hace necesario poder disponer de un mayor arsenal terapéutico con actividad frente a este microorganismo multirresistente.

En este sentido, recientemente ha sido comercializado la ceftarolina fosamil (AstraZeneca AB®), antibiótico de amplio espectro, perteneciente a la familia de las cefalosporinas con actividad bactericida frente a microoganismos Gram-positivos, incluyendo SARM, y Gram-negativos9. La equivalencia de cefatorilna frente a la combinación de vacomicina/aztreonam en el tratamiento de las IcPTB se demostró en dos ensayos clínicos fase 3 (CANVAS 1 y 2)10,11 obteniendo unas tasas de curación clínica similares, sin diferencias estadísticas entre ambos tratamientos, 86,6% para ceftarolina y 92,7% para vancomicina/aztreonam (diferencia -1,1 [ 95% CI, -4,2 a 2,0 ]). Las características generales de todos los pacientes y los resultados de eficacia y tolerabilidad de los ensayos clínicos se resumen en la tabla 1. La tasa de curación clínica, ha sido la variable principal exigida por las agencias reguladores para el registro de antibióticos para el tratamiento de IcPTB durante las últimas décadas. No obstante, dichos criterios de eficacia han sido sometidos a revisión recientemente12,13. Así, desde el año 2010, la FDA, recomienda que los ensayos clínicos incluyan la evaluación de la respuesta clínica a las 72 horas del inicio del tratamiento como variable principal12. Esta recomendación permite la identificación temprana de fracasos terapéuticos, evitando así el uso prolongado de agentes antimicrobianos inapropiados, que repercute negativamente en la morbilidad y la mortalidad global14. En base a estos nuevos criterios, Friedland y colaboradores, en un análisis retrospectivo de los resultados de los ensayos CANVAS 1 y CANVAS 2 encontraron que la tasa de respuesta clínica a las 72h fue del 74% para el grupo ceftarolina y del 66,2% para el grupo vancomicina/aztreonam (diferencia, 7,8%; 95% CI, 1,3 a 14,0 p=0,018), siendo estadísiticamente significativo15 (las características generales de todos los pacientes y los resultados de eficacia y tolerabilidad combinados de los ensayos CANVAS 1 y CANVAS 2 y del análisis retrospectivo realizado por Friedland y cols.)

Así, mientras la ceftarolina parece mostrar ciertos beneficios en el tratamiento de las IcPTB, su elevado coste de adquisción en comparación con vancomicina y aztreonam hacen que, en momentos como los actuales de escasez de recursos sanitarios, sean necesario estudios de coste-eficacia como herramienta que nos ayude en la toma de decisiones, al complementar la información de eficacia y seguridad extraída de los ensayos clínicos.

El objetivo del presente estudio será llevar a cabo un análisis de coste-eficacia de ambos tratamientos antibióticos (ceftarolina y vancomicina/aztreonam) en el tratamiento de las IcPTB en España desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS).

MATERIAL Y MÉTODOS

Modelo farmacoeconómico

Para evaluar la razón coste-eficacia de ceftarolina, frente a vancomicina/aztreonam, en el tratamiento de las IcPTB en España se elaboró un modelo farmacoeconómico determinístico mediante un árbol de decisión. Este modelo se elaboró mediante estimaciones obtenidas a partir de los datos publicados de eficacia, toxicidad y costes de las opciones comparadas16. El modelo se desarrollo utilizando el aplicativo informático Microsoft Excel 2013®. Un diagrama esquemático del análisis de decisión se ilustra en la figura 1.

Estimación de la eficacia y la tolerabilidad

Como variables de resultados en salud en nuestro análisis farmacoeconómico se consideró la tasa de respuesta a las 72h. Esta se define como el cese de la propagación de la infección y la ausencia de fiebre (<37,6ºC). De tal manera, que aquellos pacientes que no cumplan ambos requisitos se consideraran no respondedores.

Horizonte temporal

El horizonte temporal del modelo se ajustó a la duración del tratamiento en los ensayos clínicos: el tratamiento antibiótico de la IcPTB tuvo una mediana de duración de 8,3 y 8,4 días para ceftarolina y vancomicina/aztreonam, respectivamente. El modelo asume que la duración de la estancia hospitalaria será la misma que la duración del tratamiento antibiótico.

Perspectiva del análisis y tasa de descuento

El estudio se efectuó desde la perspectiva del SNS considerando únicamente los costes sanitarios directos relacionados con la enfermedad. Debido al estrecho tiempo de estimación del estudio se ha considerado una tasa de descuento del 0% (no descuento)17,18.

Estimación de los costes

Se estimaron los costes medios para un paciente con IcPTB que recibiera tratamiento con ceftarolina en monoterapia o bien la asociación de vancomicina/aztreonam. La dosis de ceftarolina fue de 600 mg cada 12h, administrados por vía intravenosa (IV); se administraron 1.000 mg IV de vancomicina cada 12 horas y 2.000 mg IV de aztreonam, también dos veces al día.

En la tabla 2 se indican las premisas y estimaciones tomadas para el modelo farmacoeconómico. Se valoraron los costes siguientes:

• Adquisición de los tratamientos antibióticos iniciales y de los antibióticos de rescate en los fracasos terapéuticos19.

• Administración intravenosa (IV) de dichos tratamientos20.

• Costes de la duración de los ingresos hospitalarios, tanto en caso de éxito del tratamiento como los debidos a ineficacia o a reacciones adversas (RA) a los antibióticos21.

• Pruebas de laboratorio22,23.

• Tratamiento de las RA más frecuentes o que obligaron al cambio de antibiótico (Tabla 2).

Los costes de los recursos sanitarios utilizados en el modelo se presentan en euros (€) de mayo de 2015 (Tabla 3).

a) Costes de adquisición

En el modelo se consideraron los precios de venta del laboratorio (PVL) obtenidos de la Base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos24. El PVL considerado para ceftarolina (vial de 600 mg), vancomicina (vial de 500 mg) y aztreonam (vial de 1g IV) fue, respectivamente de 60,00€, 3,45€ y 8,08€ respectivamente.

b) Costes de la administración IV de los antibióticos

Para estimar el coste de la administración IV de ceftarolina y vancomicina, se tuvieron en cuenta los diluyentes y pautas recomendadas para su reconstitución y dilución. Los fabricantes de ambos antibióticos recomiendan la reconstitución de los viales con 10 mL de agua estéril para inyección y posterior dilución en 250 mL de cloruro sódico al 0,9%.

c) Costes de ingreso hospitalario

De acuerdo con los ensayos clínicos CANVAS 1 y CANVAS 2 se estimó que la duración de la estancia hospitalaria fue equivalente a la duración del tratamiento antibiótico, indicada anteriormente (Tabla 2). El coste medio de la estancia hospitalaria en una planta de hospitalización no-UCI en España fue de 702,02€/día19.

En caso de cambio de tratamiento, por fracaso terapéutico o toxicidad, la consecuencia económica es la instauración a las 72 horas de un régimen antibiótico de rescate. Se estimó que el paciente que fracasara al tratamiento con vancomicina/aztreonam recibiría ceftarolina y viceversa, durante 14 días adicionales. El modelo asume que al cabo de este periodo de tiempo todos los pacientes están curados.

d) Costes de las pruebas de laboratorio

Se consideraron únicamente las pruebas recomendadas en las fichas técnicas de los antibióticos:

• Monitorización de los niveles plasmáticos de vancomicina (2 por tratamiento).

e) Costes por tratamiento de las RA

Para la estimación del coste de las RA en el paciente que es tratado con éxito, se consideró el coste promedio de las tres RA que aparecieron con más frecuencia en los ensayos clínicos; náuseas, cefaleas y diarrea (Tabla 2). La reacción adversa grave que con mayor frecuencia obligó en los ensayos clínicos a interrumpir el tratamiento antibiótico inicial, tanto en el caso de la ceftarolina como en el de la vancomicina/aztreonam, fue la hipersensibilidad, imputándosele en nuestro modelo un coste de 444,00€25 (Tabla 2).

Caso base y análisis de sensibilidad

En el caso base del estudio, se consideraron los valores medios de los costes y de la eficacia.

Para comprobar la robustez de los resultados del caso base y la consistencia de las estimaciones efectuadas, se realizaron varios análisis de sensibilidad determinísticos univariantes considerando los factores siguientes:

• Los costes mínimos y máximos de los recursos sanitarios.

• Los límites inferior y superior del intervalo de confianza del 95% (IC 95%) del resultado de eficacia por intención de tratar modificada.

RESULTADOS

Resultado del caso base

La tasa de respuesta clínica a las 72h fueron mayores estadísticamente con ceftarolina que con la combinación vancomicina/aztreonam (diferencia, 7,8%; 95% CI, 1,3 a 14,0 p=0,018). Con ceftarolina se producirían menos costes debidos a los fracasos del tratamiento (antibióticos de rescate, pruebas adicionales y prolongación de la estancia hospitalaria) que con vancomicina/aztreonam. Como consecuencia, en el caso base, el coste medio de tratamiento por paciente fue de 8.210€ con vancomicina/aztreonam y 7.917€ con ceftarolina (diferencia de 293€).

Análisis de sensibilidad en escenarios alternativos

El resultado fue robusto en el análisis de sensibilidad con ahorros por paciente tratado con ceftarolina de 42-855€. El mejor resultado se produjo cuando se consideraron los costes mínimos de los recursos sanitarios (ahorro de 855€) (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Un mayor coste de adquisición no implica necesariamente un mayor coste de tratamiento. Por cada paciente con infección complicada de piel y tejidos blandos, tratado con ceftarolina, se podrían ahorrar entre 42€ y 855€, en comparación con vancomicina-aztreonam. Este ahorro potencial para el SNS sería considerable para el conjunto de la población de pacientes españoles, ya que podría alcanzar más de 850.000 euros en el caso de que se tratara a 1.000 pacientes con IcPTB con ceftarolina en lugar de vancomicina-aztreonam.

En la valoración de estos resultados debe considerarse, en primer lugar, que se trata de un modelo teórico, basado en los resultados de un análisis retrospectivo de dos ensayos clínicos que compararon directamente los tratamientos. Sin embargo, también deben señalarse como consistencias del modelo: (i) que se adaptaron a la práctica clínica española mediante las recomendaciones de guías de actuación clínica y consensos españoles; y (ii) que los costes unitarios se obtuvieron a partir de bases de datos españolas.

Para intentar minimizar las limitaciones del modelo, en el caso base se tomaron premisas conservadoras y valores promedio y se hizo un análisis de sensibilidad determinístico, que confirmaron en todos los supuestos la estabilidad de los resultados obtenidos en el caso base.

Hasta donde conocemos, se trata de la primera evaluación coste-eficacia de ceftarolina en pacientes con IcPTB. Los resultados de este análisis farmacoeconómico deberían confirmarse mediante registros de efectividad, en los que se comparase la utilización de recursos sanitarios de las opciones terapéuticas evaluadas en condiciones de práctica clínica habitual. Mientras tanto, de acuerdo con los resultados del modelo, puede concluirse que, en comparación con la combinación de vancomicina y aztreonam, ceftarolina, es un tratamiento más eficiente en las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.

Financiación: Los autores declaran no haber recibido financión para la realización de este estudio.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rennie RP, Jones RN, Mutnick AH. SENTRY Program Study Group (North America). Occurrence and antimicrobial susceptibil- ity patterns of pathogens isolated from skin and soft tissue infections: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 2000). Diagn Microbiol Infect Dis. 2003;45:287-93.

2. Logman JF, Stephens J, Heeg B, et al. Comparative effectiveness of antibiotics for the treatment of MRSA complicated skin and soft tissue infections. Curr Med Res Opin. 2010;26:1565-1578.

3. Corey GR, Wilcox M, Talbot GH, Friedland HD, Baculik T, Witherell GW, Critchley I, et al. Integrated analysis of CANVAS 1 and 2: phase 3, multicenter, randomized, double-blind studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomycin plus aztreonam in complicated skin and skin-structure infection. Clin Infect Dis. 2010;15;51(6):641-50.

4. Rubin RJ, Harrington A, Poon A, Dietrich K, Greene JA, Moiduddin A. The economic impact of Staphylococcus aureus infection in New York hospitals. Emerg Infect Dis. 1999;5:9-17.

5. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother. 1997;40(1):135-6.

6. Inaba Y, Hiramatsu K. [Emergence of hetero-VRSA strains in Japanese hospitals and its countermeasure]. Nihon Rinsho. 1998;56(10):2699-705. Review. Japanese.

7. Gu B, Kelesidis T, Tsiodras S, Hindler J, Humphries RM. The emerging problem of linezolid-resistant Staphylococcus. J Antimicrob Chemother. 2013;68(1):4-11.

8. Murthy MH, Olson ME, Wickert RW, Fey PD, Jalali Z. Daptomycin non-susceptible meticillin-resistant Staphylococcus aureus USA 300 isolate. J Med Microbiol. 2008;57(Pt 8):1036-8.

9. Laudano JB. Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin. J Antimicrob Chemother. 2011;66 Suppl 3:iii11-8.

10. Corey GR, Wilcox MH, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik T. CANVAS 1 investigators. CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. J Antimicrob Chemother. 2010;65 Suppl 4:iv41-51.

11. Wilcox MH, Corey GR, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik T. CANVAS 2 investigators. CANVAS 2: the second Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. J Antimicrob Chemother. 2010;65 Suppl 4:iv53-iv65.

12. U.S. Foodand Drug Administration. 2010. Guidance for industry. Acute bacterial skin and skin structure infections: developing drugs for treatment. U.S. Food and Drug Administration, Rockville, MD.

13. U. S. Food and Drug Administration. 1998. Guidance for industry. Uncomplicated and complicated skin and skin structure infections-developing antimicrobial drugs for treatment. U.S. Food and Drug Administration, Rockville, MD.

14. Edelsberg J, e tal. 2008. Clinical and economic consequences of failure of initial antibiotic therapy for hospitalized patients with complicated skin and skin-structure infections. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 29:160-169.

15. Friedland HD, O’Neal T, Biek D, Eckburg PB, Rank DR, Llorens L, et al. CANVAS 1 and 2: Analysis of Clinical Response at Day 3 in Two Phase 3 Trials of Ceftaroline Fosamil versus Vancomycin plus Aztreonam in Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(5):2231-6.

16. Corey GR, Wilcox M, Talbot GH, Friedland HD, Baculik T, Witherell GW, Critchley I, et al. Integrated analysis of CANVAS 1 and 2: phase 3, multicenter, randomized, double-blind studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomycin plus aztreonam in complicated skin and skin-structure infection. Clin Infect Dis. 2010;15;51(6):641-50.

17. Parsonage M, Neuberger H. Discounting and health benefits. Health Econ. 1992;1:71-6.

18. Hillman AL, Kim MS. Economic decision making in healthcare. A standard approach to discounting health outcomes. Pharmacoeconomics. 1995;7:198-205.

19. Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en URL: http://www.por-talfarma.com/home.nsf (consulta: mayo de 2015).

20. Perez-Encinas, M y col. (2001). Aplicación de un modelo farmacoeconómico para la evaluación de costes de antibióticos en el ámbito hospitalario. Revista de Calidad Asistencial. 16:269-275.

21. Adapatado de ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto de Información Sanitaria (2014). Registro de altas - CMDB 2012.

22. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud (2013). Acuerdo 11 marzo 2013.

23. Perez-Encinas, M y col. (2001). Aplicación de un modelo farmacoeconómico para la evaluación de costes de antibióticos en el ámbito hospitalario. Revista de Calidad Asistencial. 16:269-275. (Referido a: H. Alcorcón).

24. Llibre-Codina JM, Casado-Gómez MA, Sánchez-de la Rosa R, Pérez-Elías MJ, Santos-González J, Miralles-Alvarez C, Martínez-Chamorro E, Domingo-Pedrol P, Alvarez-García ML, Moreno-Guillén S. [Cost of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor-related toxicity in HIV-1-infected patients]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25(2):98-107.