

Costo-efficacia di IMI/CIL/REL rispetto a CMS+IMI per il trattamento di infezioni batteriche Gram-negative non sensibili ai carbapenemi

Martina Paoletti¹, Andrea Marcellusi¹, Joe Yang², Francesco Saverio Mennini^{1,3}

¹Centre for Economics and International Studies – Economic Evaluation and Health Technology Assessment, Faculty of Economics, University of Rome “Tor Vergata”, Rome - Italy

²Merck & Co., Inc., Rahway, NJ - USA

³Institute for Leadership and Management in Health, Kingston University London, Kingston Hill, Kingston upon Thames KT2 7LB, London - UK

Cost-effectiveness of IMI/CIL/REL for the treatment of carbapenem non-susceptible Gram-negative bacterial infections

Objective: The objective of this analysis was to evaluate the cost-effectiveness of imipenem/cilastatin/relebactam compared to colistin-imipenem in the treatment of hospitalized patients with Gram-negative bacterial infections caused by imipenem-resistant pathogens. The perspective was both that of the National Health Service (NHS) and the social one.

Methodology: A mixed model was developed to simulate a cohort of patients capable of highlighting the impacts of the disease on the quality of life and the absorption of economic resources of the patients in analysis. Modelled patients were those with hospital-acquired bacterial pneumonia/ventilator-associated bacterial pneumonia (HABP/VABP), complicated intra-abdominal infection (cIAI) or complicated urinary tract infection (cUTI) caused by carbapenem-resistant Gram-negative (GN) pathogens. The model begins with a short-term decision tree describing possible treatment routes and outcomes for patients during the hospitalization period. Patients who are healed in the decision tree enter the long-term Markov model, designed to capture the follow-up costs and health-related quality of life (HRQL) of patients healed over their lifetime.

Results: The analysis, conducted on a hypothetical cohort of 1,000 patients, highlights how the use of imipenem/cilastatin/relebactam is advantageous both in terms of diagnosis and treatment in the short term and in terms of cost-effectiveness. In fact, it is dominant compared to colistin-imipenem both in the NHS and in the social perspective since, compared to an average saving of € 2,800.15 and € 3,174.63 respectively, it would generate an increase of 4.76 years of life and of 4.12 QALYs per patient.

Keywords: Cost-effectiveness, Economic evaluation, Gram-negative bacterial infection

Introduzione

L'antimicrobico-resistenza (*Antimicrobial Resistance*, AMR) costituisce un rilevante problema di sanità pubblica con un forte impatto dal punto di vista epidemiologico, economico

e sociale in virtù delle esternalità negative causate da tale fenomeno. L'utilizzo eccessivo e spesso inappropriato degli antibiotici in ambito sia umano che veterinario ha determinato il diffondersi di ceppi antibiotico-resistenti, riducendo nel tempo l'efficacia di questi farmaci.

L'Italia, con 201.584 infezioni e 10.762 morti presenta il maggior numero di casi e di morti attribuibili a infezioni sostenute da batteri antibiotico-resistenti (1) a livello europeo, con un impatto economico che si attesterà attorno ai 2 miliardi di euro entro il 2050 in assenza di specifici interventi di Sanità Pubblica volti a ridurre il fenomeno (2). In termini di *Disability Adjusted Life Years* (DALY), sono stimati oltre 870.000 DALYs su base europea, oltre un terzo dei quali ascrivibile all'Italia (1). In un recente report dell'OMS, si riporta che un utilizzo più appropriato e precoce dei nuovi antibiotici potrebbe ridurre di circa un terzo il tasso di mortalità che, rapportata agli oltre 10.000 morti all'anno in Italia, equivale a circa 3.000 morti in meno ogni anno nel nostro Paese (3).

Received: August 30, 2022

Accepted: February 26, 2023

Published online: April 11, 2023

This article includes supplementary material.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Martina Paoletti
Economic Evaluation and HTA (EEHTA) – Faculty of Economics
University of Rome “Tor Vergata”
Via Columbia 2
00133 Rome - Italy
mart.paoletti@gmail.com



Nell'ambito dell'AMR, la resistenza ai carbapenemi è una minaccia in crescente aumento a livello sia nazionale che globale, come peraltro riconosciuto dall'OMS. Dagli ultimi dati dell'ECDC, l'Italia si conferma nuovamente come il terzo tra i Paesi europei per le infezioni sostenute da *Enterobacterales* produttrici di carbapenemasi (CRE) con un tasso di resistenza ai carbapenemi pari al 26,7% in *Klebsiella pneumoniae* e al 16,4% in *Pseudomonas aeruginosa* (4). La resistenza ai carbapenemi insorge spesso in ceppi già resistenti ad altre classi di antibiotici, quali le cefalosporine di terza o quarta generazione, i fluorochinoloni e gli aminoglicosidi, rendendo quindi ancora più limitate le opzioni terapeutiche disponibili. Nel peso epidemiologico associato all'antibiotico-resistenza, occorre inoltre considerare che il tasso di letalità in pazienti con infezioni da CRE è particolarmente elevato, compreso tra il 30% e il 70% a seconda delle condizioni di base dei pazienti (5).

Tra le variabili che influiscono sul successo della terapia, di fondamentale importanza sono l'appropriatezza della terapia antibiotica iniziale e la tempistica di inizio del trattamento. Un'analisi retrospettiva, condotta tra il 2010 e il 2012 nell'ospedale S. Orsola-Malpighi di Bologna su 217 pazienti con batteriemia da *K. pneumoniae* produttore di carbapenemasi, ha evidenziato che la terapia empirica di queste infezioni è appropriata solo nel 22% dei pazienti e che la terapia antibiotica iniziale inappropriata (IIAT) è associata a un rischio doppio di mortalità a 30 giorni (6).

Oltre all'elevato burden epidemiologico e sociale delle polmoniti, occorre considerare anche il peso economico che esse comportano per i Sistemi Sanitari. Esistono difatti diversi studi presenti in letteratura (USA, Taiwan, Singapore, Israele, Svizzera, Italia) che mostrano come in particolare le antibiotico-resistenze generate da patogeni Gram-negativi comportino un significativo incremento della durata di degenza e un conseguente aumento dei costi di ospedalizzazione (7).

In questo contesto di rilevante impatto delle infezioni in analisi, risulta determinante investire in farmaci a elevata innovazione e con un impatto costo-efficace. Imipenem/relebactam (IMI/REL) (imipenem-cilastatina e relebactam, nuovo inibitore non-beta-lattamico delle beta-lattamasi che inibisce le beta-lattamasi di Classe A e C) è una soluzione antibatterica potente, sicura e ad ampio spettro per la gestione di pazienti con ceppi di CRE resistenti. Negli adulti, imipenem/cilastatina/relebactam è indicato per il:

- trattamento della polmonite batterica acquisita in ospedale (HABP), compresa la polmonite batterica associata a ventilazione meccanica (VABP);
- trattamento della batteriemia che si manifesta in associazione o che si sospetta sia associata a polmonite acquisita in ospedale (HAP) o associata a ventilazione (VAP);
- trattamento delle infezioni causate da organismi aerobi Gram-negativi con opzioni di trattamento limitate.

L'obiettivo di questa analisi è stato quello di valutare la costo-efficacia del trattamento con imipenem/cilastatina/relebactam vs colistina-imipenem nel trattamento dei pazienti ospedalizzati con infezione batterica da Gram-negativi causata da agenti patogeni resistenti a imipenem. L'analisi era basata sui dati emersi dal trial registrativo RESTORE-IMI 1 (8), uno studio di fase III, in doppio cieco, randomizzato e

controllato con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza di imipenem/cilastatina/relebactam rispetto a colimetastato-sodico+imipenem/cilastatina (CMS+IMI) nel trattamento delle infezioni batteriche da Gram-negativi causate da agenti patogeni resistenti a imipenem. La popolazione era composta da una coorte ipotetica di 1.000 soggetti ricoverati in ospedale di età superiore ai 18 anni. L'età media della popolazione era pari a 56,70 anni, il peso medio pari a 76,00 kg e la percentuale di femmine pari al 35,5%.

Metodi

Lo studio è stato condotto nel rispetto delle Linee Guida metodologiche CHEERS 2022 (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*) (9) (Materiale Supplementare).

Sono state considerate sia la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) che la prospettiva sociale. Dal momento che l'orizzonte temporale secondo cui lo studio è stato condotto era lifetime (45 anni), sia i costi che gli outcomes sono stati aggiornati applicando un tasso di sconto del 3%, come da Linee Guida nazionali (10).

Struttura del modello

Al fine di simulare una coorte di pazienti in grado di evidenziare l'impatto della malattia sulla qualità di vita e sull'assorbimento di risorse economiche dei pazienti in analisi, è stato sviluppato un modello misto (Fig. 1). Il modello di costo-efficacia ha valutato l'utilizzo di imipenem/cilastatina/relebactam nel trattamento dei pazienti ospedalizzati con infezione batterica da Gram-negativi causata da agenti patogeni resistenti a imipenem rispetto a colistina-imipenem. I pazienti entravano nel modello e ricevevano il trattamento con imipenem/cilastatina/relebactam o il comparatore secondo i criteri di inclusione dello studio RESTORE-IMI 1 (8), che prevedevano:

- età pari o superiore ai 18 anni;
- ospedalizzazione e terapia antibiotica per un'infezione batterica con almeno 1-3 tipi di infezione primaria;
- almeno uno dei patogeni con i seguenti criteri: 1. batterio Gram-negativo, 2. non suscettibilità all'imipenem, 3. suscettibilità a imipenem/cilastatina/relebactam e a colistina.

Il modello è stato strutturato in due sezioni distinte per simulare l'evoluzione dei pazienti in analisi nel breve e nel lungo periodo. Il modello iniziava con un albero decisionale a breve termine che descrive le possibili vie di trattamento e gli esiti per i pazienti durante il periodo di ospedalizzazione. La Figura 1A mostra la struttura del modello a breve termine. Dopo il trattamento, i pazienti erano classificati come guariti, non guariti o morti (la cui proporzione dipendeva dai dati sull'efficacia e sulla mortalità dei trattamenti ottenuti dallo studio RESTORE-IMI 1). I pazienti non guariti dopo il trattamento iniziale continuavano a ricevere una linea successiva di terapia. È stato assunto che i pazienti vivi ma non guariti al termine dell'albero decisionale passassero allo stato di morte entro un anno, il che è sostanzialmente in linea con il parere degli esperti clinici.

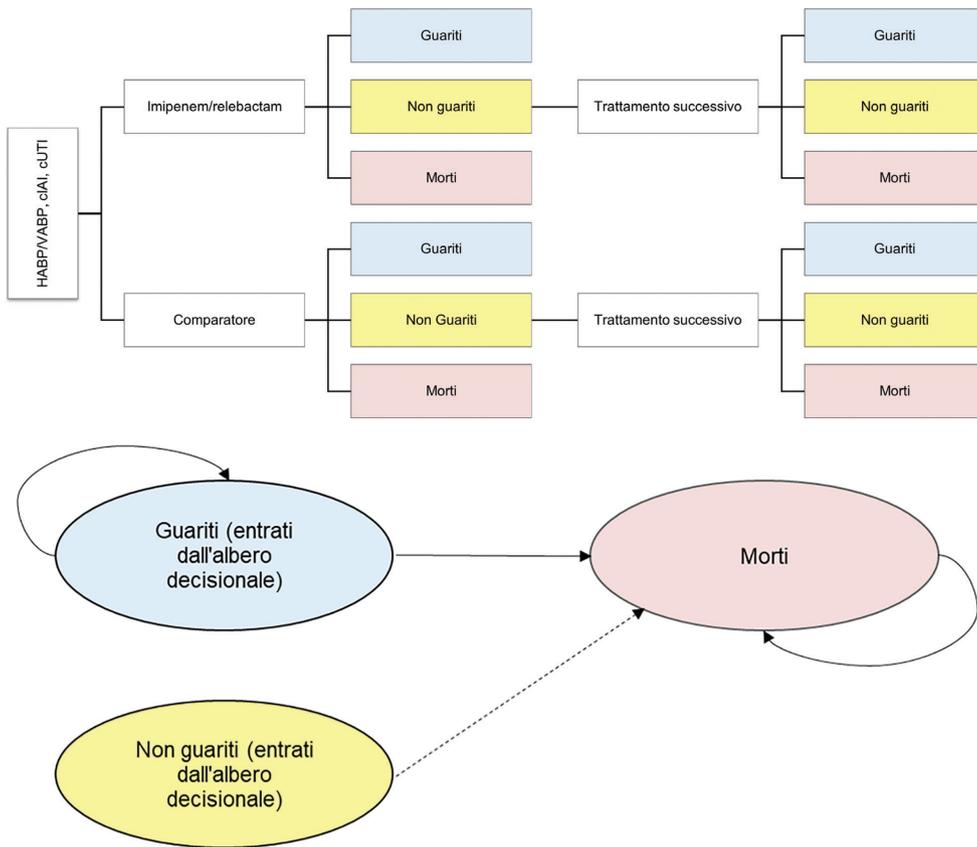


Fig. 1 - Struttura del modello di costo-efficacia. A) Albero decisionale; B) Modello di Markov.

I pazienti guariti nell'albero decisionale entravano nel modello a lungo termine di Markov (Fig. 1B). Il modello a lungo termine di Markov era progettato per catturare i costi di *follow-up* e la qualità di vita relativa alla salute (HRQL) dei pazienti guariti nel corso della loro vita.

La struttura del modello descritta è in linea con quanto già pubblicato e comunemente impiegato in analisi economiche per questo tipo di infezioni (11).

I risultati sono stati riportati in termini di *Quality Adjusted Life Years* (QALYs), *Life Years* (LYs), decessi evitati e pazienti curati. È stato poi calcolato il costo incrementale per QALY guadagnato, sintetizzato nell'*Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (ICER). Per valutare il rapporto di costo-efficacia delle alternative prese in esame, è stato considerato un valore soglia per QALY guadagnato pari a € 25.000-40.000 come da Linee Guida AIES (10).

Popolazione di riferimento

La popolazione inclusa all'interno dell'analisi era composta da una coorte ipotetica di 1.000 soggetti ricoverati in ospedale di età superiore ai 18 anni con un'infezione batterica da Gram-negativi causata da agenti patogeni resistenti a imipenem (polmonite batterica acquisita in ospedale/ associata alla ventilazione, HAPB/VABP, infezione intra-addominale, cIAI, o infezione complicata delle vie urinarie, cUTI). L'età media della popolazione era pari a 56,70 anni, il peso medio era pari a 76,00 Kg e la percentuale di femmine era pari al 35,5%.

TABELLA I - Distribuzione delle tipologie di infezione

Infezione	Proporzione di pazienti	Riferimento bibliografico
cUTI	14,56%	ECDC data (2017) (12), Sievert (2013) (13), ECDC Zarb (14)
HABP/VABP	63,86%	ECDC data (2017) (12), ECDC data (2013) (15), ECDC data (2012) (16)
cIAI	21,59%	ECDC data (2017) (12), Malacarne (2008) (17), Sartelli (2012) (18)

cUTI: *complicated urinary tract infection*; HAPB/VABP: *Hospital acquired/ventilator-associated bacterial pneumonia*; cIAI: *complicated intra-abdominal infection*.

Le caratteristiche generali dei pazienti e i dati di efficacia per i diversi trattamenti sono stati ottenuti dal trial RESTORE-IMI 1. Il caso base valutava l'utilizzo di imipenem/cilastatina/relebactam su pazienti affetti da cUTI, cIAI e HAPB/VABP. La distribuzione delle infezioni nel contesto italiano (Tab. I) è stata ricavata dalla letteratura internazionale e nazionale, partendo dal valore assoluto delle infezioni acquisite in ospedale (*European point prevalence surveys 2017*) (12).

Dati di input

La Tabella II riassume tutti i principali parametri epidemiologici, di efficacia e di costo che hanno popolato le due sezioni del modello.



TABELLA II - Parametri del modello di costo-efficacia

Tassi di risposta e mortalità	Fonte	
Risposta clinica a 28 giorni – mMITT (<i>microbiological modified intent-to-treat</i>)		
Imipenem/cilastatina/relebactam	71,40%	RESTORE-IMI 1 (8)
CMS+IMI (colistina-imipenem)	40,00%	RESTORE-IMI 1 (8)
Mortalità a 28 giorni – mMITT (<i>microbiological modified intent-to-treat</i>)		
Imipenem/cilastatina/relebactam	10,00%	RESTORE-IMI 1 (8)
CMS+IMI (colistina-imipenem)	30,00%	RESTORE-IMI 1 (8)
Incidenza degli eventi avversi	Fonte	
Imipenem/cilastatina/relebactam		
Nefrotossicità	10,34%	RESTORE-IMI 1 (8)
Aumento della creatina nel sangue	0,00%	RESTORE-IMI 1 (8)
Diminuzione della clearance della creatina	6,45%	RESTORE-IMI 1 (8)
Leucopenia	0,00%	RESTORE-IMI 1 (8)
Aumento dell'alanina aminotransaminasi	0,00%	RESTORE-IMI 1 (8)
Aumento dell'aspartato aminotransaminasi	0,00%	RESTORE-IMI 1 (8)
Ipoestesia orale	0,00%	RESTORE-IMI 1 (8)
CMS+IMI (colistina-imipenem)		
Nefrotossicità	56,25%	RESTORE-IMI 1 (8)
Aumento della creatina nel sangue	6,25%	RESTORE-IMI 1 (8)
Diminuzione della clearance della creatina	6,25%	RESTORE-IMI 1 (8)
Leucopenia	6,25%	RESTORE-IMI 1 (8)
Aumento dell'alanina aminotransaminasi	6,25%	RESTORE-IMI 1 (8)
Aumento dell'aspartato aminotransaminasi	6,25%	RESTORE-IMI 1 (8)
Ipoestesia orale	6,25%	RESTORE-IMI 1 (8)
Costo del farmaco	Fonte	
Imipenem/cilastatina/relebactam – 500 mg/250 mg (25 flaconcini)	€ 3.102,50	Farmadati (19)
CMS (colistimetato di sodio) – 1.000.000 UI (10 flaconcini)	€ 116,45	Farmadati (19)
IMI (imipenem/cilastatina) – 500 mg/500 mg (1 flaconcino)	€ 6,84	Farmadati (19)
Costi per ospedalizzazioni, follow-up ed eventi avversi	Fonte	
Terapia intensiva (per giorno)	€ 1.409,60	Lucioni (2001) (20)
Degenza ordinaria (per giorno)	€ 779,14	Libro verde sulla spesa pubblica (2007) (21)
Visita ambulatoriale	€ 20,66	Tariffario Nazionale di assistenza specialistica e ambulatoriale (22)
Degenza aggiuntiva a causa della nefrotossicità	€ 1.792,02	Simon (2019) (ulteriore LOS di 2,3 giorni in degenza ordinaria) (23)
Nefrotossicità	€ 3.734,00	DRG 316 – Assunzione (24)
Aumento della creatina nel sangue	€ 457,00	DRG 470 – Assunzione (24)
Diminuzione della clearance della creatina	€ 3.734,00	DRG 316 – Assunzione (24)
Leucopenia	€ 13.421,00	DRG 575-576 – Assunzione (24)
Aumento dell'alanina aminotransaminasi	€ 1.748,00	DRG 464 – Assunzione (24)
Aumento dell'aspartato aminotransaminasi	€ 1.748,00	DRG 464 – Assunzione (24)
Ipoestesia orale	€ 2.051,00	DRG 185 – Assunzione (24)

(Continua)

TABELLA II - (Continua)

Durata di degenza (giorni)		Fonte
HABP/VABP		
LOS media ICU – guariti	10,82	Alexander (2017) (25)
LOS media ICU – non guariti	18,40	Calcolo (LOS al <i>baseline</i> per pazienti guariti (letteratura)* rischio relativo dello stato di salute)
LOS media ICU – morti	8,66	Calcolo (LOS al <i>baseline</i> per pazienti guariti (letteratura)* rischio relativo dello stato di salute)
LOS media in degenza ordinaria – guariti	12,04	Alexander (2017) (25)
LOS media in degenza ordinaria – non guariti	20,47	Calcolo (LOS al <i>baseline</i> per pazienti guariti (letteratura)* rischio relativo dello stato di salute)
LOS media in degenza ordinaria – morti	9,63	Calcolo (LOS al <i>baseline</i> per pazienti guariti (letteratura)* rischio relativo dello stato di salute)
cIAI		
LOS media ICU – guariti	3,60	Alexander (2017) (25)
LOS media ICU – non guariti	6,12	Calcolo (LOS al <i>baseline</i> per pazienti guariti (letteratura)* rischio relativo dello stato di salute)
LOS media ICU – morti	2,88	Calcolo (LOS al <i>baseline</i> per pazienti guariti (letteratura)* rischio relativo dello stato di salute)
LOS media in degenza ordinaria – guariti	8,20	Alexander (2017) (25)
LOS media in degenza ordinaria – non guariti	13,94	Calcolo (LOS al <i>baseline</i> per pazienti guariti (letteratura)* rischio relativo dello stato di salute)
LOS media in degenza ordinaria – morti	6,56	Calcolo (LOS al <i>baseline</i> per pazienti guariti (letteratura)* rischio relativo dello stato di salute)
cUTI		
LOS media ICU – guariti	3,60	Alexander (2017) (25)
LOS media ICU – non guariti	6,12	Calcolo (LOS al <i>baseline</i> per pazienti guariti (letteratura) * rischio relativo dello stato di salute)
LOS media ICU – morti	2,88	Calcolo (LOS al <i>baseline</i> per pazienti guariti (letteratura) * rischio relativo dello stato di salute)
LOS media in degenza ordinaria – guariti	8,20	Alexander (2017) (25)
LOS media in degenza ordinaria – non guariti	13,94	Calcolo (LOS al <i>baseline</i> per pazienti guariti (letteratura) * rischio relativo dello stato di salute)
LOS media in degenza ordinaria – morti	6,56	Calcolo (LOS al <i>baseline</i> per pazienti guariti (letteratura) * rischio relativo dello stato di salute)
Costi indiretti		
		Fonte
Orario medio e salario medio di lavoro		
Tasso di occupazione	0,58	ISTAT 2018 (26)
Salario orario medio	€ 14,50	Assunzione
Ore medie di lavoro al giorno	8,00	Assunzione
Tempo del paziente e del caregiver durante il ricovero ospedaliero		
Ore di lavoro perse dal paziente durante il ricovero (al giorno)	8,00	Assumendo che i pazienti perdano tutte le ore lavorative durante il ricovero in ospedale
Ore di lavoro perse dal caregiver durante il ricovero (al giorno)	8,00	Assunzione (come per i pazienti)
% di pazienti con un caregiver durante l'ospedalizzazione	100%	Assunzione

Tempo del paziente e del caregiver dopo la dimissione ospedaliera		
Ore di lavoro perse dal paziente per le visite ambulatoriali dopo la dimissione	3,00	Assunzione
Ore di lavoro perse dal caregiver per le visite ambulatoriali dopo la dimissione	3,00	Assunzione
Utilità	Fonte	
Pazienti trattati in ICU	0,68	Whittington 2017 (27)
Pazienti trattati in degenza ordinaria	0,73	Lee 2010 (28)
Pazienti guariti	0,85	Ara e Brazier 2010 (29)

UI: unità internazionale; LOS: length of stay; ICU: intensive care unit.

Tasso di risposta e tasso di mortalità

I dati di efficacia sono stati ricavati dal trial RESTORE-IMI 1 (8), il quale ha valutato i tassi di risposta e di mortalità di imipenem/cilastatina/relebactam e di CMS+IMI utilizzando i seguenti endpoint:

- la percentuale di soggetti con una risposta clinica favorevole (endpoint secondario del trial RESTORE-IMI 1);
- il tasso di mortalità a 28 giorni dall'inizio del trattamento.

All'interno dell'albero decisionale a breve termine, il modello utilizzava il tasso di mortalità a 28 giorni per determinare la percentuale di pazienti che muoiono dopo la somministrazione del trattamento iniziale. Per determinare la percentuale di pazienti guariti dopo il trattamento di prima linea, è stato invece applicato al caso base il tasso di risposta clinica a 28 giorni (Tab. II). I tassi di risposta e di mortalità sono stati aggiustati per le linee di trattamento successive per tenere conto della probabilità che l'evento di morte sia condizionato da un trattamento ritardato e/o inappropriato. Nel caso base è stato assunto che non vi sia alcun aggiustamento del tasso di mortalità per i pazienti sottoposti al trattamento di seconda linea. Come precedentemente riportato, è stato assunto che i pazienti in vita, ma non guariti, passassero allo stato di morte entro un anno. I pazienti curati e guariti entravano nel modello di Markov a lungo termine seguendo la mortalità generale della popolazione (30). Tuttavia, dal momento che il rischio di mortalità nel lungo periodo, a seguito del trattamento, potrebbe essere influenzato da altre variabili (per esempio, comorbidità (31)), si è ritenuto necessario applicare al tasso di mortalità della popolazione generale il tasso di mortalità standardizzato (SMR) mediante la seguente equazione:

Equazione 1.

Tasso di mortalità dei pazienti guariti = mortalità della popolazione generale × SMR

Eventi avversi

Al fine di rendere realistica l'analisi condotta, sono stati considerati i principali eventi avversi associati ai due

trattamenti presi in esame. L'incidenza degli eventi avversi riportati nel trial RESTORE-IMI 1 (8) e inclusi nella valutazione condotta è presentata nella Tabella II. Per quanto riguarda i costi considerati per gli eventi avversi, sono stati stimati partendo da specifici DRG (*Diagnosis-Related Group*) selezionati da clinici esperti (Tab. II).

Dati di costo

Relativamente ai costi di ospedalizzazione e di *follow-up* degli eventi considerati nell'ambito dell'analisi, si è fatto ricorso ai tariffari nazionali e alla letteratura scientifica. Tutti i prezzi dei farmaci devono essere considerati *ex-factory* al netto dei tagli di legge. Tutti i costi, quando possibile, sono stati rivalutati all'anno 2021, impiegando l'indice dei prezzi al consumo, qualora fosse necessario aggiornare i dati di costo (32). I dati di costo impiegati nell'analisi sono riportati nella Tabella II.

Dati di utilizzo delle risorse

Nel modello, la durata di degenza in ospedale, utilizzata per la stima della produttività persa dal paziente e dal caregiver, è stata calcolata sommando la durata di degenza media in terapia intensiva (ICU) con la durata di degenza ordinaria media, entrambe stratificate in base allo stato di salute del paziente (guarito, non guarito o deceduto) (Tab. II).

Si presupponeva che i pazienti guariti dopo il trattamento di prima o seconda linea venissero monitorati attraverso le visite ambulatoriali. In linea con l'opinione degli esperti, nel caso base si presupponeva che l'80% dei pazienti con HBP/VABP utilizzasse un servizio ambulatoriale ogni mese, che il 60% dei pazienti con cIAI lo utilizzasse ogni 2 mesi e che il 50% dei pazienti con cUTI lo utilizzasse ogni 4 mesi, per un anno (*expert opinion*).

Costi indiretti

I costi indiretti correlati alla perdita di produttività sono stati stimati seguendo lo *human capital approach*. In particolare, la perdita di produttività dei pazienti e dei caregiver è stata calcolata attraverso le Equazioni 2 e 3. I dati di input per computare tali costi sono riportati nella Tabella II.

Equazione 2.

Perdita di produttività del paziente (al giorno) = Percentuale di pazienti occupati × Ore di lavoro perse dal paziente al giorno × Salario medio orario

Equazione 3.

Perdita di produttività del caregiver (al giorno) = Proporzione di pazienti con un caregiver × Percentuale di caregiver occupati × Ore di lavoro perse dal caregiver al giorno × Salario medio orario

Utilità

Per estrapolare i valori di utilità, si è fatto riferimento ai dati riportati in letteratura (Whittington 2017 (27), Lee 2010 (28), Ara e Brazier 2010 (29)). Le utilità all'interno dello studio di Lee (2010) (28) sono state ottenute dallo studio di Gold (1998) (33) il quale ha stimato le utilità per diverse patologie croniche utilizzando i punteggi sulla qualità della vita correlata alla salute emersi dalla *National Health Interview Survey* (NHIS) che negli Stati Uniti raccoglie informazioni annuali sul peso della malattia dei pazienti intervistati. Lo studio di Ara e Brazier (2010) (29), invece, partendo dai dati raccolti dalla *Health Survey for England* (HSE) per gli anni 2003-2006 sulla popolazione UK, ha valutato la possibilità di assumere le utilità stimate per la popolazione generale come utilità al baseline per ciascuno stato di salute. Nella Tabella II sono presentati i dettagli delle utilità impiegate nel caso base per ogni singolo stato di salute inserito nel modello. Nel modello di Markov a lungo termine, si è assunto che i valori di qualità di vita (HRQL) dei pazienti, dopo la guarigione, tornassero allo stesso livello di quelli della popolazione generale, trattandosi di una patologia acuta. Difatti, il miglioramento dell'HRQL tra gli stati di salute "non guariti" e "guariti" è catturato dalla differenza di utilità tra la popolazione generale e i pazienti non guariti. L'utilità della popolazione generale è stata stimata utilizzando l'Equazione già pubblicata da Ara e Brazier (2010) (29), che si basa sulla percentuale di maschi e femmine e sull'età della popolazione oggetto di indagine. Il tasso di utilità corrispondente al target di popolazione considerato in questo modello era di 0,85 al basale.

Equazione 4.

Utilità della popolazione generale (EQ-5D) = 0.9508566 + 0.0212126 × maschi - 0.0002587 × età - 0.0000332 × età² (29)

Analisi di sensibilità

Per valutare la robustezza dei risultati del caso base, sono state condotte due tipologie di analisi.

- **Analisi di sensibilità univariata**, facendo variare ogni parametro di interesse per volta, in modo da valutare come i singoli parametri di interesse influenzino i risultati del caso base. In particolare, nell'analisi di sensibilità sono stati inseriti la tipologia di infezione (HABP/VABP, CUTI, CIAI) e il costo per giornata di degenza.
- **Analisi di sensibilità probabilistica (Probabilistic Sensitivity Analysis, PSA)** per valutare la robustezza dei risultati

del caso base al variare simultaneo di tutti i parametri critici inseriti nel modello. La PSA è stata condotta in 5.000 simulazioni Monte Carlo. Inoltre, per analizzare la variazione della probabilità di costo-efficacia al crescere del valore soglia di disponibilità a pagare per QALY incrementale, sono state sviluppate le curve di accettabilità di costo-efficacia (*Cost-Effectiveness Acceptability Curve, CEAC*). Il valore soglia per la CEAC è stato fatto variare all'interno di un intervallo compreso tra € 0 ed € 100.000.

Risultati

L'analisi, condotta su una coorte ipotetica di 1.000 pazienti dalla prospettiva del SSN, ha evidenziato come l'utilizzo di imipenem/cilastatina/relebactam risulti vantaggioso sia in termini di diagnosi e cura nel breve periodo (Fig. 2) che in termini di costo-efficacia. Difatti, l'utilizzo di imipenem/cilastatina/relebactam è risultato dominante in quanto, a fronte di un risparmio di € 2.800,15 medi per paziente (Tab. III), genererebbe un incremento di 4,76 anni di vita e di 4,12 QALYs per paziente, consentendo di salvare circa 238 vite durante il periodo di ricovero. Anche adottando la prospettiva sociale l'utilizzo di imipenem/cilastatina/relebactam è risultato dominante rispetto a CMS+IMI, con un risparmio di € 3.174,63 (Tab. III).

Dall'analisi di sensibilità univariata, condotta sia secondo la prospettiva del SSN e sia secondo la prospettiva sociale e rappresentata nei rispettivi grafici tornado (Fig. 3 e Fig.4), è possibile notare come i fattori a maggiore impatto sui risultati erano il tasso di mortalità a 28 giorni di CSM+IMI e il tasso di risposta di CSM+IMI.

La PSA ha confermato la robustezza dei risultati del caso base. Dall'analisi è emerso come l'utilizzo di imipenem/cilastatina/relebactam sia costo-efficace trovandosi al di sotto della curva di disponibilità a pagare in oltre il 98% dei casi sia secondo la prospettiva del SSN (Fig. 5) che secondo la prospettiva sociale (Fig. 6). La CEAC mostra inoltre che la probabilità di costo-efficacia aumenta all'aumentare della disponibilità a pagare per QALY per imipenem/cilastatina/relebactam, diminuendo invece per CMS+IMI.

Discussione

Lo scopo di questo studio era quello di valutare la costo-efficacia del trattamento con imipenem/cilastatina/relebactam vs colistina-imipenem nel trattamento dei pazienti ospedalizzati con infezione batterica da Gram-negativi causata da agenti patogeni resistenti a imipenem.

Dalle analisi economiche condotte è emerso come imipenem/cilastatina/relebactam rispetto a CMS+IMI sia un'alternativa *cost saving* sia dalla prospettiva del SSN che dalla prospettiva della società. In particolare, l'impiego di imipenem/cilastatina/relebactam, rispetto al comparatore di riferimento è risultato dominante in quanto genererebbe un incremento di 4,76 LYs e 4,12 QALYs per paziente, consentendo di evitare circa 238 decessi solo considerando il periodo di ricovero, a fronte di un risparmio di circa € 2.800,15 ed € 3.174,63 medi per paziente rispettivamente dalla prospettiva del SSN e della società. Inoltre, l'analisi condotta dalla prospettiva della società ha mostrato come

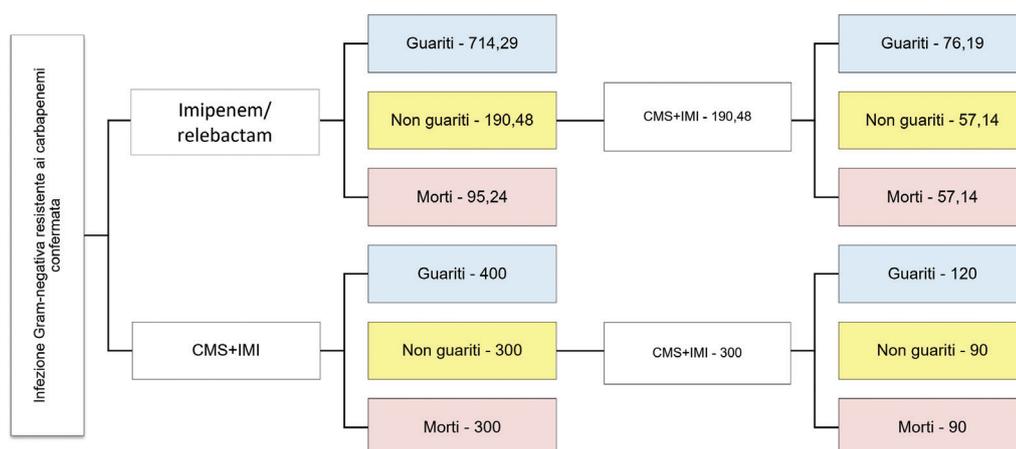


Fig. 2 - Risultati di efficacia nel breve periodo.

TABELLA III - Risultati di costo-efficacia

Prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale							
	Costi totali (€)	LYs totali	QALYs totali	Costi incrementali (€)	LYs incrementali	QALYs incrementali	ICER (€) per QALY
CMS+IMI (colistina-imipenem)	36.280,01 €	9,29	8,01				
Imipenem/cilastatina/relebactam	33.479,86 €	14,06	12,13	-2.800,15 €	4,76	4,12	Dominante
Prospettiva sociale							
	Costi totali (€)	LYs totali	QALYs totali	Costi incrementali (€)	LYs incrementali	QALYs incrementali	ICER (€) per QALY
CMS+IMI (colistina-imipenem)	40.151,93 €	9,29	8,01				
Imipenem/cilastatina/relebactam	36.977,30 €	14,06	12,13	-3.174,63 €	4,76	4,12	Dominante

LY: life year; QALY: quality-adjusted life year; ICER: incremental cost-effectiveness ratio.

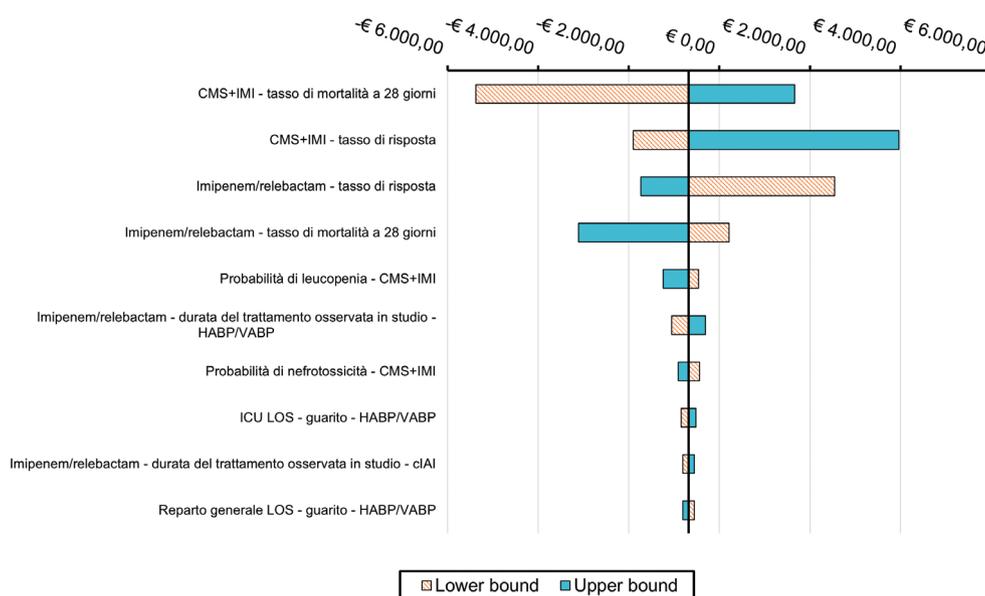


Fig. 3 - Grafico Tornado analisi di sensitività deterministica – Prospettiva SSN.

l'introduzione di imipenem/cilastatina/relebactam nello scenario sanitario italiano contribuirebbe all'aumento della produttività grazie al minor numero di giornate lavorative perse da pazienti e caregiver, configurandosi quindi come un investimento in salute. Occorre, infine, evidenziare come tali

risultati siano da considerarsi sottostimati anche dalla prospettiva della società non considerano lo "spillover effect" che si avrebbe, nel medio-lungo periodo, in termini di riduzione del fenomeno delle resistenze. In un'ottica di sanità pubblica, infatti, l'utilizzo di imipenem/cilastatina/relebactam



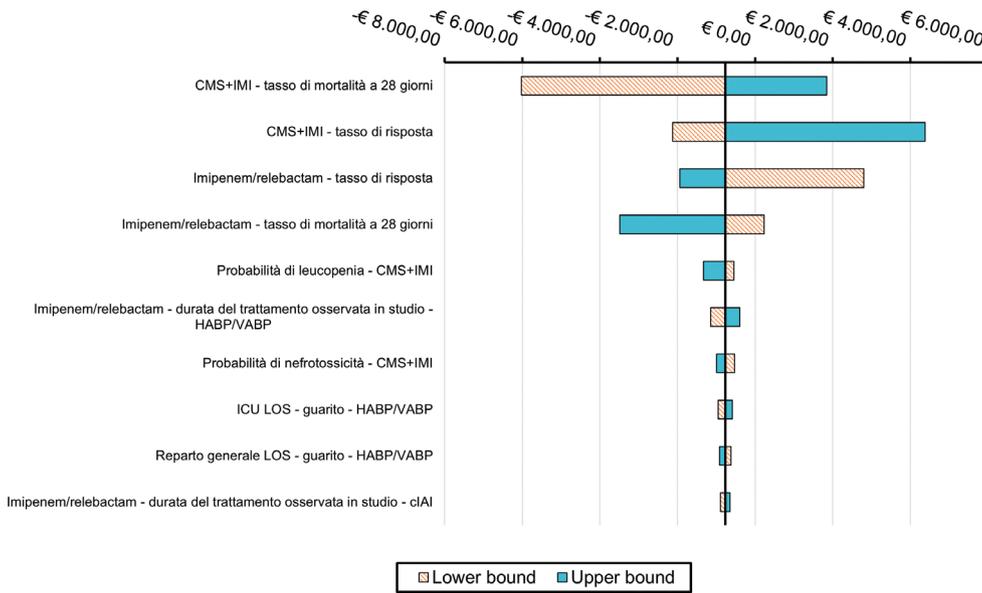


Fig. 4 - Grafico Tornado analisi di sensitività deterministica – Prospettiva sociale.

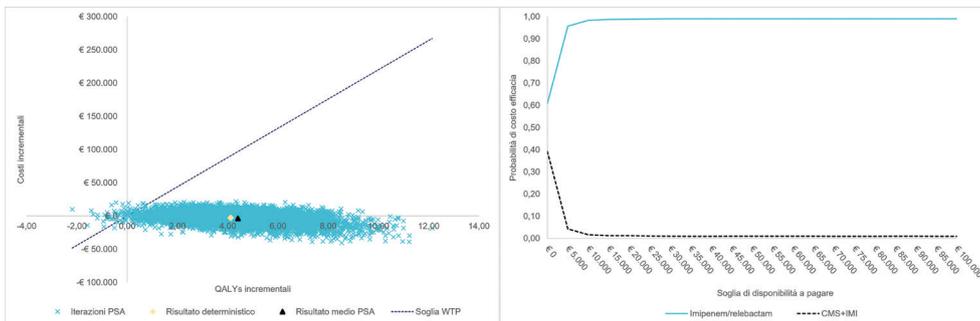


Fig. 5 - Analisi di sensitività probabilistica – Prospettiva SSN.

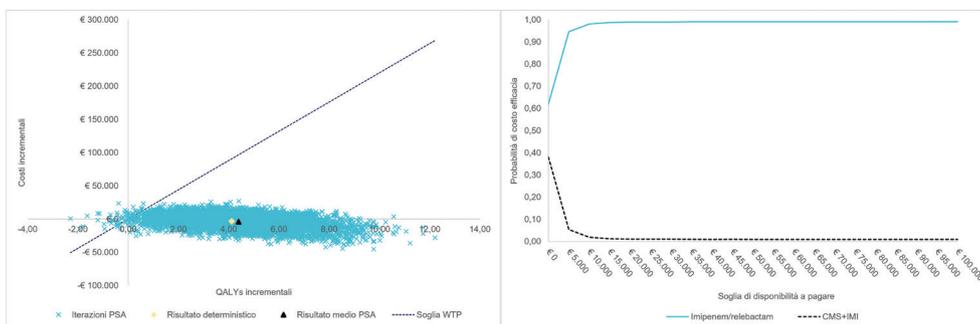


Fig. 6 - Analisi di sensitività probabilistica – Prospettiva sociale.

potrebbe generare delle esternalità positive a lungo termine proponendosi come valida alternativa terapeutica nella lotta alle antibiotico-resistenze nel lungo periodo. Appare quindi opportuno evidenziare il potenziale valore associato all'impiego di imipenem/cilastatina/relebactam non solo per i benefici direttamente "osservabili" nei pazienti trattati, ma anche in termini di benefici indiretti per la comunità considerando anche l'elevato livello di criticità di queste variabili nel nostro Paese sulla base dei dati epidemiologici precedentemente citati. Dall'analisi si evince dunque che l'impiego di

imipenem/cilastatina/relebactam nei pazienti con infezione batterica da Gram-negativi causata da agenti patogeni resistenti a imipenem (HABP/VABP, cIAI o cUTI) genererebbe un valore significativo sia per il SSN che per la società, tradotto in un minore impiego di risorse sanitarie e quindi in minori costi, in un maggior numero di vite salvate e in buona salute e in un incremento della produttività. Occorre a tal proposito evidenziare come tali aspetti, specialmente in termini di riduzione della mortalità, siano fondamentali nel momento della scelta della terapia antibiotica iniziale per questa particolare

tipologia di pazienti che, se non trattati tempestivamente in maniera appropriata, presentano un elevato rischio di decesso (34). Tali risultati vanno letti anche considerando l'allarmante e progressiva crescita del fenomeno delle antibiotico-resistenze che ha un impatto non solo in termini epidemiologici, ma anche sociali ed economici. A tal proposito, per ovviare all'ulteriore crescita di tale fenomeno, è stato messo in luce, attraverso la diffusione a livello globale del Piano d'azione per la lotta all'AMR dell'OMS e a livello nazionale del recente Piano nazionale di contrasto dell'antimicrobico-resistenza 2017–2020 (PiNCAR), come uno dei principali ambiti di intervento sia rappresentato dalla ricerca di nuove opportunità terapeutiche. L'introduzione di nuove terapie antibiotiche rappresenta infatti un valido strumento di sanità pubblica, in un'ottica di "antibiotic stewardship", in grado di fornire alternative terapeutiche valide che possano prevenire i decessi correlati ai casi di antibiotico-resistenze che, si stima, tenderanno a crescere in maniera drastica attestandosi attorno a circa 10 milioni di decessi attesi nel 2050 (35).

Alla luce di quanto riportato sopra, l'impiego di imipenem/cilastatina/relebactam:

- rappresenta una soluzione *cost saving* per il SSN, traducendosi in un minor utilizzo di risorse;
- consentirebbe di salvare un maggior numero di vite rispetto al comparatore di riferimento;
- contribuirebbe all'aumento della produttività del Sistema Paese, configurandosi quindi come un investimento in salute.

Tali risultati sono stati ottenuti partendo da stime relative alla popolazione e ai dati di efficacia e sicurezza provenienti dallo studio RESTORE-IMI 1, che, nonostante includesse un campione di pazienti dal numero limitato, rappresentava l'unica fonte a nostra conoscenza che valutasse l'efficacia di imipenem-relebactam in questo specifico setting di pazienti. Tale aspetto rappresenta sicuramente un primo limite dello studio. Un secondo limite dello studio è relativo alla modellizzazione supportata da dati provenienti da trial che potrebbero non rappresentare pienamente quanto ottenibile nella pratica clinica reale. Tuttavia, non erano disponibili dati *real world* riferiti al contesto italiano. Un terzo limite dello studio è rappresentato dal fatto di non aver considerato nel modello economico lo switch a una terapia di salvataggio o una durata di trattamento più lunga per i pazienti con infezioni gravi. Per far fronte a tutte le assunzioni effettuate all'interno del modello è stata condotta un'analisi di sensibilità a una via al fine di mostrare i parametri con impatto maggiore sui risultati.

Conclusioni

In conclusione, è possibile sostenere come, in virtù della sua comprovata efficacia e dell'elevato valore clinico, economico e sociale, l'utilizzo di imipenem/cilastatina/relebactam si configuri come un investimento in salute, indispensabile e quindi salvavita in pazienti critici con infezioni sostenute da ceppi resistenti ai carbapenemi, nonché come un valido strumento di sanità pubblica nella lotta all'antibiotico-resistenza.

Disclosures

Conflict of interest: JY is an employee of MSD. All other authors declare no conflict of interest.

Financial support: This study was supported by an unconditional grant from MSD.

Bibliografia

1. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al; Burden of AMR Collaborative Group. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(1):56-66. [CrossRef PubMed](#)
2. Fondazione House of Ambrosetti. Rapporto Meridiano Sanità 2017. [Online](#) (Accessed August 2022)
3. Antibacterial agents in clinical development – An analysis of the antibacterial clinical development pipeline. [Online](#) (Accessed August 2022)
4. Istituto Superiore di Sanità. Antibiotico-resistenza. Aspetti epidemiologici in Italia. [Online](#) (Accessed August 2022)
5. Circolare Min. Sal. del 3/12/2019. Rapid Risk Assessment dell'ECDC: enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) 26 settembre 2019. Ten threats to global health in 2019. [Online](#) (Accessed August 2022)
6. Girometti N, Lewis RE, Giannella M, et al. Klebsiella pneumoniae bloodstream infection: epidemiology and impact of inappropriate empirical therapy. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(17):298-309. [CrossRef PubMed](#)
7. De Angelis G, D'Inzeo T, Fiori B et al. Burden of Antibiotic Resistant Gram Negative Bacterial Infections: evidence and Limits. *J Med Microbiol Diagn.* 2014;3:1. [Online](#) (Accessed August 2022)
8. Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, et al. RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections. *Clin Infect Dis.* 2020;70(9):1799-1808. [CrossRef PubMed](#)
9. CHEERS 2022 Checklist. [Online](#) (Accessed August 2022)
10. Fattore G; AIES. Proposta di Linee-Guida per la valutazione economica degli interventi sanitari. *PharmacoEcon Ital Res Artic.* 2009;11(2):83-93. [CrossRef](#)
11. Mennini FS, Paoletti M, Bini C, Marcellusi A, Falcone M, Andreoni M. Cost-utility analysis of ceftolozane/tazobactam vs meropenem in patients with hospital-acquired pneumonia (HABP) or ventilator-associated pneumonia (VABP). *Glob Reg Health Technol Assess.* 2022;9(1):45-57. [CrossRef PubMed](#)
12. Suetens C, Latour K, Kärki T, et al; Healthcare-Associated Infections Prevalence Study Group. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Euro Surveill.* 2018;23(46):1800516. [CrossRef PubMed](#)
13. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al; National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(1):1-14. [CrossRef PubMed](#)
14. Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, et al; National Contact Points for the ECDC pilot point prevalence survey; Hospital

- Contact Points for the ECDC pilot point prevalence survey. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. *Euro Surveill.* 2012;17(46):20316. [CrossRef PubMed](#)
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. 2013; [Online](#) (Accessed August 2022)
 16. ECDC. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. List of microorganism – pneumoniae. [Online](#) (Accessed August 2022)
 17. Malacarne P, Langer M, Nascimben E, et al; Italian Group for the Evaluation of Interventions in Intensive Care Medicine. Building a continuous multicenter infection surveillance system in the intensive care unit: findings from the initial data set of 9,493 patients from 71 Italian intensive care units. *Crit Care Med.* 2008;36(4):1105-1113. [CrossRef PubMed](#)
 18. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, et al. Complicated intra-abdominal infections in Europe: a comprehensive review of the CIAO study. *World J Emerg Surg.* 2012;7(1):36. [CrossRef PubMed](#)
 19. Archivio Farmadati. [Online](#)
 20. Lucioni, C., et al., I costi della sepsi in Italia. *Farmeconomia e percorsi terapeutici*, 2001. 2(3). [CrossRef](#)
 21. Ministero dell'Economia e delle Finanze. Libro verde sulla spesa pubblica. [Online](#) (Accessed August 2022)
 22. Tariffario nazionale. Remunerazione delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. 2013. [Online](#) (Accessed August 2022)
 23. Simon MS, Sfeir MM, Calfee DP, Satlin MJ. Cost-effectiveness of ceftazidime-avibactam for treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia and pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(12):e00897-e19. [CrossRef PubMed](#)
 24. Tariffario nazionale. Remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera. 2013. [Online](#) (Accessed August 2022)
 25. Alexander EL, Loutit J, Tumbarello M, et al. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: Results From a Retrospective Series and Implications for the Design of Prospective Clinical Trials. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(2):ofx063. [CrossRef PubMed](#)
 26. ISTAT. Tasso di occupazione. 2018. [Online](#) (Accessed August 2022)
 27. Whittington MD, Atherly AJ, Curtis DJ, Lindrooth RC, Bradley CJ, Campbell JD. Recommendations for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Prevention in Adult ICUs: A Cost-Effectiveness Analysis. *Crit Care Med.* 2017;45(8):1304-1310. [CrossRef PubMed](#)
 28. Lee BY, Wiringa AE, Bailey RR, et al. The economic effect of screening orthopedic surgery patients preoperatively for methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(11):1130-1138. [CrossRef PubMed](#)
 29. Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. *Value Health.* 2011;14(4):539-545. [CrossRef PubMed](#)
 30. ISTAT. Tavole di mortalità. [Online](#) (Accessed August 2022)
 31. Righi E, Peri AM, Harris PN, et al. Global prevalence of carbapenem resistance in neutropenic patients and association with mortality and carbapenem use: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Mar 1;72(3):668-677. [CrossRef PubMed](#)
 32. ISTAT. Indice dei prezzi al consumo per famiglie, operai ed impiegati. [Online](#)
 33. Gold MR, Franks P, McCoy KI, Fryback DG. Toward consistency in cost-utility analyses: using national measures to create condition-specific values. *Med Care.* 1998;36(6):778-792. [CrossRef PubMed](#)
 34. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):e61-e111. [CrossRef PubMed](#)
 35. Jim O'Neill. Wellcome Trust and UK Government. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations. The Review on Antimicrobial Resistance. May 2016; [Online](#) (Accessed August 2022)