

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT/V1/64/2022**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de imipenem/cilastatina/relebactam (Recarbrio®) en el tratamiento de la neumonía adquirida en el hospital/neumonía asociada a ventilación mecánica con o sin bacteriemia y en el tratamiento de infecciones debidas a organismos aerobios Gram-negativos en adultos con opciones de tratamiento limitadas

Fecha de publicación: 11 de julio de 2022

INTRODUCCIÓN (1-8)

Neumonía adquirida en el hospital/neumonía asociada a ventilación mecánica

La neumonía intrahospitalaria (NIH), o neumonía nosocomial, es un proceso inflamatorio pulmonar de origen infeccioso que está ausente en el momento del ingreso hospitalario, y que se desarrolla tras más de 48 horas después de haber ingresado. Se denomina neumonía asociada al ventilador (NAV) al subgrupo de NIH que aparecen en pacientes con vía aérea artificial, llegando a representar más del 80% de las neumonías adquiridas en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Ambos tipos de neumonías son muy relevantes clínicamente, no solo por su elevada morbilidad (especialmente las infecciones causadas por gérmenes multirresistentes, MDR), sino también por el impacto en la calidad de vida, el aumento del gasto y el elevado consumo de recursos sanitarios¹.

Se estima una incidencia de NAV en Europa entre 5,82 a 18,3 casos por 1.000 días de ventilación mecánica. En un estudio realizado en 181 UCI de España, la implementación de un paquete de 10 medidas (proyecto Neumonía Zero) para prevenir la NAV ha disminuido su incidencia en un 55,8% (la incidencia de NAV disminuyó de 9,83 (IC 95 %, 8,42–11,48) a 4,34 (IC 95 %, 3,22–5,84) por 1000 días de ventilación². La incidencia de NIH es más difícil de cuantificar. En un estudio epidemiológico, basado en una muestra de más de 7 millones de pacientes ingresados en hospitales de agudos en EE. UU. en 2012, la tasa de incidencia de la NIH era de 3,63 casos por 1.000 días-paciente².

Diferentes estudios han demostrado que la NIH aumenta la mortalidad. En un estudio de casos y controles las diferencias en la mortalidad eran del 15,5% frente al 1,6%, con NIH incrementando el riesgo de muerte unas 8,4 veces³. En aquellos pacientes con NIH que precisan ingreso en la UCI se han descrito tasas de mortalidad del 36%, especialmente alta por la necesidad de ventilación asistida⁴. En un estudio longitudinal de pacientes con NIH ingresados en UCI francesas, la mortalidad a los 30 días era del 32% cuando se requería intubación orotraqueal, frente al 16% si ello no era necesario⁵. En este sentido, se

recomienda agrupar a los pacientes en NIH que no requiere ventilación, NIH que requiere ventilación y NAV⁶.

La patogénesis de la NIH es multifactorial, aunque el mecanismo más frecuente consiste en la microaspiración de microorganismos que colonizan la orofaringe o el tracto gastrointestinal superior. El origen de los microorganismos causales de la colonización e infección puede ser exógeno (aerosoles infectados, nebulizadores contaminados, tubuladuras de ventiladores, equipos de anestesia, broncoscopios e indumentaria y manos del personal sanitario) o endógeno cuando proviene de la microbiota bacteriana habitual del enfermo (primaria) o de la sustituida por organismos hospitalarios (secundaria: senos paranasales, tracto gastrointestinal, diseminación hematogena). Un mecanismo patogénico relevante en pacientes con tubo endotraqueal (TE) es la formación de biocapas bacterianas, compuestas por agregados bacterianos, que aparecen dentro del tubo endotraqueal y protege a los microorganismos de la acción de los antibióticos y de las defensas del paciente. La NAV coincide en su patogénesis con varios elementos: TE, probabilidad elevada de aspiración, comorbilidades y disminución de las defensas⁷.

El diagnóstico etiológico se suele obtener en un 60% de los casos de NAV y en un 40% de NIH. Los microorganismos más frecuentemente implicados en ambos tipos de neumonías son similares e incluyen *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriales* y *Staphylococcus aureus*¹.

No hay evidencia que apoye la utilidad de los biomarcadores séricos para el diagnóstico de NIH, ni para decidir el inicio del tratamiento antibiótico.

La determinación de procalcitonina sérica puede ser de utilidad cuando se precise un tratamiento de más de 8 días, ya sea por respuesta clínica inadecuada o difícilmente valorable, aparición de complicaciones de la neumonía (absceso o derrame pleural), o en pacientes con infecciones por patógenos MDR¹.

Tras la toma de muestras para los estudios microbiológicos se debe iniciar el tratamiento empírico lo antes posible.

Para determinar la terapia empírica adecuada hay que tener en cuenta si existen factores de riesgo importantes, tales como el uso previo de antibióticos, hospitalización reciente prolongada (> 5 días) o colonización previa por patógenos MDR. En estas circunstancias, y si además el paciente está ingresado en una UCI con alta tasa de patógenos MDR (> 25%), se aconseja elegir una terapia de amplio espectro con cobertura de microorganismos MDR, así como el uso de una combinación antibiótica con cobertura frente a *Pseudomonas spp.* si el paciente tiene un alto riesgo de mortalidad y su situación clínica es grave (shock séptico). El uso de terapia empírica para el tratamiento del *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente (SAMR) debe considerarse solamente si existe una alta tasa de incidencia de este patógeno en el hospital o en la unidad (> 25%).

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, en su actualización de 2020, recoge el siguiente algoritmo de tratamiento antibiótico para la NIH¹:



El bajo riesgo de mortalidad se define como $\leq 15\%$ de probabilidad de éxito. Factores de riesgo de MDR: uso previo de antibióticos, hospitalización reciente > 5 días, shock séptico, centro con alta tasa de patógenos MDR (> 25%) y colonización por patógenos MDR.

Una vez se conozca el resultado de los cultivos y la sensibilidad antibiótica, es aconsejable llevar a cabo un activo programa de política antibiótica, intentando la desescalada terapéutica, tan pronto como sea posible, en aquellos pacientes que muestren una adecuada respuesta al tratamiento.

La duración del tratamiento antibiótico en la NIH tiene como objetivo mantener la pauta antibiótica el tiempo suficiente para eliminar la infección, sin prolongarlo innecesariamente para evitar efectos adversos en el paciente, cambios de flora microbiana y/o aparición de multiresistencia.

En pacientes con NAV con buena respuesta clínica, la duración del tratamiento antibiótico de 7-8 días frente a 14 días no se asocia con más recaídas, ni una mayor tasa de mortalidad, y contribuye a menor presión antibiótica para la aparición de patógenos MDR. En pacientes con NAV causada por patógenos MDR, cuando no hay respuesta adecuada inicial o se presentan complicaciones como neumonía necrosante, absceso pulmonar o derrame pleural, se pueden requerir pautas de duración superior a los 7-8 días, siendo aconsejable individualizar el tratamiento según la respuesta clínica y biomarcadores¹.

Infecciones debidas a organismos aerobios Gram-negativos en adultos con opciones de tratamiento limitadas.

El aumento de la resistencia a los antimicrobianos sigue siendo un problema global. En conjunto, los patógenos resistentes a los antimicrobianos causan más de 2,8

millones de infecciones y más de 35.000 muertes al año en los Estados Unidos, según el Informe sobre amenazas resistentes a los antibióticos del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de 2019.

El Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (eCDC) estima que cerca de 700.000 infecciones y 33.000 muertes en la UE en 2015 son una consecuencia de la infección por bacterias MDR.

Aunque ha habido un aumento en la disponibilidad de nuevos antibióticos para combatir infecciones resistentes en los últimos años, ya se ha observado resistencia a varios de estos antibióticos. Tres grupos de bacterias Gram-negativas resistentes a los antimicrobianos plantean desafíos terapéuticos: *Enterobacterales* productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), *Enterobacterales* resistentes a antibióticos carbapenémicos (ERC), y *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente. El CDC ha designado a estos patógenos como amenazas urgentes o graves, pues causan una amplia gama de infecciones graves que conllevan una significativa morbi/mortalidad. Las opciones de tratamiento frente a estos patógenos siguen siendo limitadas a pesar de la aprobación de nuevos antibióticos⁸. Las opciones de tratamiento con sus características principales, pueden encontrarse en la tabla 1 del anexo.

IMIPENEM/CILASTATINA/ RELEBACTAM (RECARBRIO®)⁽⁹⁾

Imipenem/cilastatina/relebactam (IMI/REL) está autorizado para el tratamiento de:

- La neumonía adquirida en el hospital (NIH), incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), en adultos.
- La bacteriemia que se produce en asociación con, o se sospecha que está asociada con una NIH o una NAV, en adultos.
- Infecciones debidas a organismos aerobios Gram-negativos en adultos con opciones de tratamiento limitadas

Cada vial contiene 500 mg de imipenem, 500 mg de cilastatina y 250 mg de relebactam como sustancias activas. Se presenta como polvo para solución para perfusión.

La posología recomendada para los pacientes con $\text{ClCr} \geq 90$ mL/min (calculado de acuerdo con la fórmula de Cockcroft-Gault) es de 500/500/250 mg cada 6 horas con un tiempo de perfusión de 30 minutos.

Los pacientes que tienen un $\text{ClCr} < 90$ mL/min precisan reducción de la dosis de IMI/REL como se indica en la siguiente Tabla:

Aclaramiento de Creatinina estimado (mL/min) [*]	Dosis recomendada de Recarbrio (imipenem/cilastatina/relebactam) (mg) [†]
60-89 mL/min	400/400/200 mg
30-59 mL/min	300/300/150 mg

15-29 mL/min	200/200/100 mg
Enfermedad renal terminal en hemodiálisis [‡]	200/200/100 mg
[*] CICr calculado usando la fórmula de Cockcroft-Gault. [†] Administrar por vía intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 6 horas. [‡] La administración debe programarse a continuación de la hemodiálisis. Imipenem, cilastatina y relebactam se eliminan de la circulación durante la hemodiálisis.	

Los pacientes con un CICr < 15 mL/min no deben recibir IMI/REL a menos que se instaure hemodiálisis en el plazo de 48 horas. No hay información suficiente para recomendar el uso de IMI/REL en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

Para pacientes con NIH o NAV con CICr > 250 mL/min, y para pacientes con infecciones intraabdominales complicadas (IIAc) o infecciones del tracto urinario complicadas (ITUc), incluida la pielonefritis con CICr > 150 mL/min, la dosis recomendada de Recarbrio® puede no ser suficiente.

La duración del tratamiento, recogida en la ficha técnica de IMI/REL, varía en función de la indicación:

- NIH/NAV: 7-14 días
- Infecciones debidas a organismos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas: duración según el lugar de la infección. Para IIAc e ITUc la duración recomendada del tratamiento es de 5 a 10 días; el tratamiento puede continuar hasta 14 días.

Como se ha comentado anteriormente, la prolongación de la duración de tratamiento hasta los 14 días debe valorarse para cada paciente en caso de factores de riesgo y según la evaluación de la respuesta.

Farmacología

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Imipenem es un antibiótico perteneciente al grupo de los carbapenémicos. Tiene acción bactericida, inhibe la síntesis de la pared celular de peptidoglicano bacteriana mediante su unión a las proteínas de unión a las penicilinas (PBP) provocando la muerte celular. Se une preferentemente a la PBP2, seguido de 1a y 1b y débilmente a la PBP3.

Cilastatina, es un inhibidor competitivo, reversible y específico de la deshidropeptidasa-I, enzima renal que metaboliza e inactiva el imipenem. Carece de actividad antibacteriana intrínseca.

Relebactam (REL) es un inhibidor de betalactamasas, no betalactámico, perteneciente a la clase de los diazabiciclooctanos. Inhibe las beta-lactamasas de clase A y C de Ambler, incluidas la carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae* (KPC) de clase A, las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), y las betalactamasas de clase C (tipo AmpC), incluida la cefalosporinasa derivada de la *Pseudomonas* (PDC). Relebactam no inhibe las enzimas de

clase B (metalo-beta-lactamasas) ni las carbapenemasas de clase D (tipo OXA-48). Relebactam no tiene actividad antibacteriana intrínseca.

Resistencia

Los mecanismos de resistencia en bacterias Gram-negativas que se sabe que afectan a imipenem/relebactam incluyen la producción de metalo-beta-lactamasas u oxacilinasas con actividad carbapenemasa.

La expresión de determinados alelos de la beta-lactamasa de clase A, la beta-lactamasa (GES) Guyana de espectro extendido y la sobreexpresión de PDC junto con la pérdida de OprD de la porina de entrada de imipenem podría conferir resistencia a imipenem/relebactam en *P. aeruginosa*. La expresión de bombas de eflujo en *P. aeruginosa* no afecta a la actividad de imipenem ni relebactam. Los mecanismos de resistencia bacteriana que podrían reducir la actividad antibacteriana de imipenem/relebactam en *Enterobacteriales* incluyen las mutaciones de porinas que afectan a la permeabilidad de la membrana externa.

Sensibilidad

Los puntos de corte de concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) son los siguientes:

Grupo de organismos	Concentraciones mínimas inhibitorias (mg/l)	
	Sensible ≤	Resistente >
<i>Enterobacteriales</i> (excepto Morganellaceae)	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	2
<i>Streptococos</i> del grupo viridans	2	2
Anaerobios, Gram-positivos	2	2
Anaerobios, Gram-negativos	2	2

Los estudios *in vitro* indican que los siguientes patógenos serían sensibles a IMI/REL en ausencia de mecanismos de resistencia adquirida:

Microorganismos aerobios Gram-negativos:

- Complejo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*
- *Citrobacter* spp. (incluyendo *C. freundii* y *C. koseri*)
- *Enterobacter* spp. (incluyendo *E. asburiae* y *E. cloacae*)
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella* spp. (incluyendo *K. aerogenes*, *K. oxytoca* y *K. pneumoniae*)
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

Microorganismos anaerobios Gram-negativos:

- *Bacteroides spp.* (incluyendo *B. fragilis*)
- *Fusobacterium spp.* (incluyendo *F. nucleatum* y *F. necrophorum*)
- *Prevotella spp.* (incluyendo *P. melaninogenica*, *P. bivia*, y *P. buccae*)

Microorganismos aerobios Gram-positivos:

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (únicamente aislados sensibles a meticilina)
- *Streptococos* del grupo viridans (incluyendo *S. anginosus* y *S. constellatus*)

Los estudios *in vitro* indican que las siguientes especies no son sensibles a IMI/REL:

Microorganismos aerobios Gram-negativos:

- *Legionella spp.*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Farmacocinética

Distribución

Unión a proteínas plasmáticas: imipenem 20%, cilastatina 40%, relebactam 22 %.

Volumen de distribución en el estado estacionario después de dosis múltiples perfundidas a lo largo de 30 minutos cada 6 horas: imipenem 24,3 L, cilastatina 13,8 L y relebactam 19,0 L.

La penetración en el líquido epitelial pulmonar (ELF, por sus siglas en inglés), en relación con la del plasma fue del 55% y el 54% para imipenem y relebactam, respectivamente.

Biotransformación

Imipenem, cuando se administra solo, se metaboliza en los riñones por la dehidropeptidasa-I, conduciendo a bajos niveles de imipenem recuperados en la orina humana (promedio del 15-20 % de la dosis). La cilastatina, un inhibidor de esta enzima, previene eficazmente el metabolismo renal, de manera que, cuando se administran imipenem y cilastatina de forma concomitante, se alcanzan niveles adecuados de imipenem en la orina (aproximadamente el 70 % de la dosis), para permitir la actividad antibacteriana.

Cilastatina se elimina fundamentalmente por la orina como fármaco inalterado (aproximadamente el 70-80 % de la dosis) y el 10 % de la dosis se recupera como metabolito N-acetilo, que tiene actividad inhibidora frente a la dehidropeptidasa-I comparable a la de cilastatina.

Relebactam se elimina fundamentalmente mediante excreción renal como fármaco inalterado (más del 90 % de la dosis) y se metaboliza mínimamente.

Eliminación

Imipenem y relebactam se excretan fundamentalmente por vía renal con una vida media media (\pm DE) de 1(\pm 0,5) horas y 1,2 (\pm 0,7) horas, respectivamente.

La excreción renal de imipenem y cilastatina conlleva tanto filtración glomerular como secreción tubular activa.

Linealidad/no linealidad

La farmacocinética de IMI/REL es lineal en el rango de dosis estudiado.

Interacciones

IMI/REL se elimina fundamentalmente mediante excreción renal, con el metabolismo como vía de eliminación menor. Así pues, es poco probable que esté sometido a interacciones farmacocinéticas cuando se administra de forma conjunta con inhibidores o inductores de CYP.

No se recomienda el uso concomitante de IMI/REL y ácido valproico/valproato semisódico: la administración conjunta de carbapenémicos (incluido IMI) y ácido valproico o valproato semisódico conduce a una reducción de las concentraciones de ácido valproico, aumentando así el riesgo de crisis convulsivas. Aunque el mecanismo de esta interacción se desconoce, los datos de estudios *in vitro* y en animales indican que los carbapenémicos podrían inhibir la hidrólisis del metabolito glucurónico del ácido valproico a ácido valproico, disminuyendo así las concentraciones séricas de ácido valproico.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Se ha demostrado que la actividad antimicrobiana de imipenem frente a patógenos específicos se correlaciona con el porcentaje de tiempo con concentración libre del fármaco por encima de la CMI en el intervalo de dosificación (% fT> CMI). Para carbapenémicos, se recomienda un % fT> CMI de un 40% del intervalo de dosis.

Se ha determinado que el cociente del AUC de relebactam plasmático libre durante 24 horas respecto a la CMI de imipenem/relebactam (fAUC/CMI) es el índice que mejor predice la actividad de relebactam.

Eficacia ⁽¹⁰⁻¹²⁾

Estudios fase II

Los estudios PN003 y PN004 fueron estudios aleatorizados, doble ciego de IMI/REL (evaluando dos dosis de relebactam, 250 mg y 500 mg en combinación con imipenem-cilastatina) frente a IMI solo en pacientes adultos con ITUc y IIAC, respectivamente. De acuerdo con las directrices de la EMA, estos estudios no exigían que las infecciones fueran causadas por patógenos resistentes a IMI. Por lo tanto, estos estudios tienen un valor limitado para la evaluación de la eficacia de la adición de REL a IMI. Sin embargo, los estudios proporcionan datos farmacocinéticos y de seguridad del nuevo principio activo

REL. Han demostrado que la dosis de Imipenem-cilastatina-relebactam de 500/500/250 mg cada 6 h es suficiente para el tratamiento de infecciones causadas por patógenos con una CMI de hasta 2 mg/L para pacientes en todas las categorías de función renal, excepto aquellos con aclaramiento de creatinina superior a 150 mL/min.

La eficacia de IMI/REL ha sido evaluada en pacientes adultos en dos estudios pivotaes fase III:

- RESTORE-IMI 1 en infecciones debidas a organismos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas
- RESTORE-IMI 2 en NIH/NAV

Infecciones debidas a organismos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas

RESTORE-IMI 1¹¹: Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de eficacia y seguridad de IMI/REL en comparación con colistina + IMI en pacientes adultos con cITU, cIIA o NIH/NAV causada por organismos Gram-negativos no susceptibles a imipenem. Además de los sujetos asignados al azar, los pacientes también podrían incluirse en un tercer grupo de tratamiento abierto y no aleatorizado para recibir IMI/REL. Estudio destinado únicamente a una comparación descriptiva de la eficacia.

Criterios de inclusión:

- Adultos (≥ 18 años de edad) hospitalizados y en tratamiento con antibióticos por vía intravenosa con los siguientes diagnósticos: cITU, cIIA o NIH/NAV
- Aislamiento de bacilos Gram-negativos en cultivo de una muestra obtenida del lugar de infección primaria hasta una semana antes de la inclusión en el ensayo:

Grupos de tratamiento 1 y 2: bacterias Gram-negativas, no susceptibles a IMI y susceptibles a IMI/REL y colistina.

Grupo de tratamiento 3: bacterias Gram-negativas, no susceptibles a IMI y colistina y susceptibles a IMI/REL.

Criterios de exclusión:

- Puntuación APACHE II > 30 en el momento de la inclusión en el ensayo.
- Cl Cr < 15 mL/min o paciente en programa de hemodiálisis o diálisis peritoneal en el momento de la inclusión en el ensayo.
- Tratamiento previo con antibióticos sistémicos o inhalados con actividad conocida frente a bacterias Gram-negativas de interés (*Enterobacteriales*, *Pseudomonas spp.* y bacilos anaerobios Gram-negativos).
- Grupo de tratamiento 1 y 2: tratamiento previo con colistina sistémica durante > 24 horas dentro de las 72 horas inmediatamente anteriores al inicio del tratamiento del ensayo.

Intervención. Control. Aleatorización

Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 a recibir tratamiento con:

- Grupo 1: IMI/REL 500/250 IV mg cada 6 h (perfusión de 30 minutos) + placebo de colistina, o

- Grupo 2: IMI 500 mg IV cada 6 h (perfusión de 30 minutos) + Colistina (como colistimetato de sodio) con una dosis de carga de 9 MUI seguida de una dosis de mantenimiento de 4,5 MUI después de 12 h y repetida cada 12 h.

La asignación al azar se estratificó por tipo de infección.

Los pacientes en el grupo de tratamiento 3 (no aleatorizados) recibieron IMI/REL 500/250 mg IV cada 6h en una perfusión de 30 minutos.

La dosis de IMI/REL y colistina se redujo en pacientes con insuficiencia renal.

La duración de tratamiento fue de 5 a 21 días para cITU y cIIA de 7 a 21 días para NIH/NAV.

Clasificación de la población para el análisis

- Población por intención de tratar modificada microbiológicamente (mMITT): incluye todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la terapia del estudio y en los que se identificó un bacilo gram negativo no susceptible a IMI y susceptible a IMI/REL y colistina. Fue la población principal para el análisis de eficacia.

Variable principal: Respuesta general favorable en la población mMITT definida como:

(a) NIH/NAV: supervivencia (basada en la mortalidad por todas las causas) hasta el día 28 después de la aleatorización.

(b) cIIA: respuesta clínica favorable el día 28 después de la aleatorización.

(c) cITU: respuesta clínica y microbiológica en la visita de seguimiento temprano (visita EFU; día 5 a 9 después de finalizar el tratamiento[EOT])

La respuesta clínica favorable se definió como la resolución de signos y síntomas basales y la respuesta microbiológica como la erradicación de uropatógenos aislados al inicio. Los pacientes fallecidos o con datos perdidos fueron considerados fallos de tratamiento

Variables secundarias

- Estimar la proporción de pacientes con una respuesta clínica favorable en el día 28 después de la aleatorización.

- Estimar la incidencia de mortalidad por todas las causas hasta el día 28 después de la aleatorización

- Estimar la proporción de sujetos que experimentan nefrotoxicidad

Resultados

Se incluyeron en el estudio 50 pacientes. 47 pacientes se aleatorizaron a los grupos de tratamiento 1 y 2 (31 IMI/REL, 16 IMI + colistina). 3 pacientes se incluyeron en el tercer grupo de tratamiento abierto y no aleatorizado para recibir IMI/REL. Un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de IMI/REL completó el tratamiento del ensayo (87,1% vs 68,8% en el grupo de IMI + colistina. Ningún paciente del brazo de IMI/REL abandonó el tratamiento debido a un efecto adverso, mientras que 3 pacientes del brazo de IMI + colistina discontinuaron el tratamiento por

este motivo (18,8%). La proporción de muertes también fue inferior en el brazo de IMI/REL: 2/31(6,5%) frente a 3/16 (18,8%).

La población mMITT incluyó 31 pacientes: 16 cITU, 11 NIH/NAV y 4 pacientes con cIIA.

Entre los 16 sujetos que fueron excluidos de la población mMITT, 13 fueron excluidos porque los patógenos aislados del cultivo del lugar de infección no cumplían con los criterios de susceptibilidad especificados en el protocolo. Para los 3 sujetos restantes, el cultivo se recogió más de 1 semana antes de la aleatorización.

Características basales

Características clínicas

No hubo diferencias relevantes entre las características demográficas basales de los dos brazos. En general, la puntuación media de APACHE II fue de 11,5, siendo más altas en los pacientes con NIH/NAV (15,9) y cIIA (16,3), que en los pacientes con cITU (7,3). El 23% tenía CrCl < 60 mL/min y el 35% tenían ≥ 65 años. El tratamiento antibiótico previo fue en gran medida comparable entre los brazos, pero el tratamiento previo con meropenem fue más frecuente en el grupo de IMI/REL.

En la población mMITT, de los 16 pacientes con cITU, 8 tenían pielonefritis aguda con un tracto urinario normal y 8 tenían cITU debido a anomalías subyacentes del tracto urinario. Los diagnósticos de los 4 pacientes con cIIA fueron víscera hueca perforada (n = 2), peritonitis (n = 1) y absceso intraabdominal (n = 2). De los 11 pacientes con NIH/NAV, 2 tenían un diagnóstico primario de NIH y 9 NAV.

Características microbiológicas

La mayor parte de las muestras microbiológicas fueron obtenidas ≤ 3 días antes de la aleatorización. Todos los microorganismos basales identificados en la población mMITT fueron bacilos gram negativos aerobios: *P. aeruginosa* (77%), *Klebsiella spp.* (16%) y otras *Enterobacteriales* (6%). Todos los pacientes con NIH/NAV y cIIA tenían *P. aeruginosa*, excepto 1 paciente con cIIA debida a *Citrobacter freundii*. Los pacientes con cITU también tenían mayoritariamente *P. aeruginosa*, junto con *Klebsiella spp.* y *Enterobacter spp.*

En cuanto al patrón de resistencias, en la población mMITT, se identificaron cefalosporinas AmpC de clase C de Ambler en el 84% de los pacientes, BLEE en el 35%, KPC en el 16% y OXA-48 en el 3%.

En la población mMITT, la duración media del tratamiento fue de 11,4 días (rango 2–18) con IMI/REL y 10,8 días (rango 2–20) con IMI + colistina. La mediana de duración del tratamiento fue de 12,5 días y 9,8 días, respectivamente.

La mayoría ($\geq 70\%$) de los sujetos en ambos grupos de tratamiento en la población mMITT logró una respuesta general favorable y fue comparable en ambos grupos de tratamiento. Los principales resultados de eficacia se recogen en la Tabla 2 del anexo.

Las tasas de respuesta global favorable por microorganismo fueron:

- *P. aeruginosa*: 13/16 pacientes (81%) en el grupo de IMI/REL y 5/8 (63%) en el grupo de IMI + colistina.
- *Enterobacteriales*: 2/5(40%) en el grupo de IMI/REL y 2/2 (100%) en el grupo de IMI + colistina. De los 3 pacientes con respuesta global no favorable en el grupo de IMI/REL, 1 tenía cIIA debido a *C. freundii* y 2 cITU debida a *K. pneumoniae*. El paciente con *C. freundii* (portador de KPC-2, AmpC plasmídica y β -lactamasas TEM-1) fue un varón de 59 años con antecedentes médicos complejos (carcinoma de recto recurrente, resección del intestino delgado, derrame pleural y enfisema) que murió el día 3 debido a neumonía. Ambos pacientes con *K. pneumoniae* (1 portadora de KPC-2, 3 BLEE diferentes y TEM-1 y otra portadora de KPC-3, SHV-11 y TEM-1), tuvieron resultados clínicos favorables y respuestas microbiológicas en EOT pero recurrencia en EFU. Los 2 pacientes con cITU tenían sonda urinaria permanente, que probablemente contribuyó a la recurrencia. De los 2 pacientes con bacteriemia basal (uno en cada grupo) los dos obtuvieron una respuesta global favorable.

De acuerdo con los criterios de interpretación de las pruebas de susceptibilidad del CLSI y EUCAST, ningún paciente de ninguno de los grupos de tratamiento desarrolló una resistencia emergente a los tratamientos del estudio.

Eficacia de IMI/REL en el grupo de tratamiento 3: En EOT y el día 28, 2 de 3 pacientes lograron una respuesta clínica favorable. Ambos sujetos tenían cIIA y recibieron una extensión del tratamiento del ensayo durante 41 y 42 días (visitas de EOT días 42 y 43, respectivamente). Por lo tanto, la evaluación de la respuesta clínica del día 28 se realizó mientras los pacientes todavía estaban con tratamiento activo. En la visita a la EFU, ninguno de estos sujetos tuvo una respuesta clínica favorable. Uno tuvo una respuesta indeterminada y el otro tuvo una mejoría clínica pero una resolución incompleta. El paciente que no logró una respuesta clínica favorable en ningún momento estaba diagnosticado de una NIH y murió el día 8 del ensayo.

Neumonía intrahospitalaria/neumonía asociada a ventilación mecánica

RESTORE-IMI 2¹²: Ensayo fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad, que evalúa la seguridad, tolerabilidad y eficacia de IMI/REL frente a PIP/TAZ en pacientes hospitalizados con NIH/NAV.

Criterios de inclusión:

Pacientes adultos (≥ 18 años)

- Diagnóstico de NIH/NAV que requiere tratamiento antibiótico IV.
- Los pacientes debían cumplir 3 criterios diagnósticos, iniciados después de 48 horas de hospitalización o dentro de los 7 días posteriores al alta hospitalaria o al menos 48 horas después del inicio de la ventilación mecánica:
 - (1) ≥ 1 criterio clínico: aparición o empeoramiento de signos o síntomas pulmonares como tos, disnea, taquipnea (frecuencia respiratoria superior a 25 rpm), producción de expectoración o necesidad de ventilación mecánica,

hipoxemia, necesidad de cambios en el sistema de soporte ventilatorio para mejorar la oxigenación; y/o nueva aparición de secreciones respiratorias.

(2) ≥ 1 de los siguientes signos: fiebre; hipotermia; leucocitosis (≥ 10.000 células/ μL); leucopenia (≤ 4500 células/ μL); y/o $> 15\%$ de neutrófilos inmaduros; y

(3) radiografía de tórax que muestra ≥ 1 infiltrado nuevo/progresivo sugestivo de neumonía bacteriana.

Se requirió la recogida de muestras de tracto respiratorio inferior para análisis microbiológico (gram y cultivo) dentro de las 48 horas posteriores a la inclusión en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Tinción de Gram de la muestra de tracto respiratorio inferior que muestre únicamente la presencia de cocos grampositivos.

- Diagnóstico confirmado o sospechado de neumonía adquirida en la comunidad o neumonía de etiología viral, fúngica o parasitaria.

- Inmunosupresión activa, definida como tratamiento con medicamentos inmunosupresores o cualquier condición médica asociada con inmunodeficiencia.

- Supervivencia estimada menor de 72 horas.

- Haber recibido tratamiento antibacteriano eficaz para la NIH/NAV durante más de 24 horas durante las 72 horas previas a la inclusión en el estudio.

- Aclaramiento de creatinina < 15 mL/min, técnicas de hemodiálisis o diálisis peritoneal en el momento de la selección.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir tratamiento con:

- Grupo 1: IMI/REL 500/250 mg IV cada 6 h (perfusión de 30 minutos)
- Grupo 2: PIP/TAZ 4.000/500 mg IV cada 6 h (perfusión de 30 minutos)

Las dosis de IMI/REL y PIP/TAZ se ajustaron según función renal.

Se permitió tratamiento empírico inicial con linezolid intravenoso (600 mg IV cada 12 horas) para la infección por SAMR, que se suspendió si los resultados del cultivo final de la muestra de tracto respiratorio inferior no demostraban la presencia de SAMR.

Duración de tratamiento de 7-14 días. Los pacientes con bacteriemia o infección por *Pseudomonas aeruginosa* recibieron tratamiento durante 14 días.

La asignación al azar se estratificó en base a dos factores: necesidad de ventilación (NIH que no requiere ventilación, NIH que requiere ventilación y NAV) y puntuación APACHE II (< 15 o ≥ 15).

Clasificación de la población para el análisis

- Población por intención de tratar modificada (MITT): pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la terapia del estudio y no presentaron únicamente la presencia de cocos grampositivos en las muestras microbiológicas.

- Población por intención de tratar modificada microbiológicamente (mMITT): subconjunto de la

población MITT en los que se identificó al menos un patógeno bacteriano basal como la causa de NIH/NAV contra el cual IMI/REL presentaba actividad antibacteriana.

- Población clínicamente evaluable (CE): subconjunto de la población MITT que cumplían criterios diagnósticos para ingresar en el estudio, no presentaban una desviación significativa del protocolo que pudiera afectar la evaluación de la eficacia, y que recibieron la duración mínima de tratamiento de 7 días.

- Población microbiológicamente evaluable (ME): subconjunto de la población CE en los que se identificó un patógeno bacteriano basal como la causa de NIH/NAV contra el cual IMI/REL presentaba actividad antibacteriana.

Periodos en los que se evaluó la respuesta

- EOT: final de tratamiento

- EFU: visita de seguimiento temprano, a los 7 a 14 días después de finalizar el tratamiento

- Visita del día 28 después de la aleatorización.

La respuesta clínica se clasificó en: curación, curación sostenida, fallo, recaída e indeterminada. Se definió curación clínica como resolución completa o mejoría de los signos y síntomas que permitiese discontinuar el tratamiento antibiótico. Se definió curación clínica sostenida como la curación clínica sin evidencia de recurrencia. Se definió recurrencia como una respuesta clínica favorable en la visita EOT, con empeoramiento de los signos y síntomas de la infección índice en la EFU o la visita del día 28 después de la aleatorización.

La respuesta microbiológica se clasificó en: erradicación, presunta erradicación (cultivo no disponible debido a curación clínica), persistencia y presunta persistencia (cultivo no disponible y repuesta clínica desfavorable).

El objetivo del estudio fue establecer la no inferioridad de IMI/REL frente a PIP/TAZ en pacientes diagnosticados de NIH/NAV en la variable principal: curación clínica en la población por intención de tratar modificada (MITT) en la visita de seguimiento temprano (EFU), 7 a 14 días después de finalizar el tratamiento (EOT).

Otras variables secundarias

- Mortalidad por cualquier causa hasta el día 28 desde la aleatorización en la población MITT y mMITT

- Respuesta clínica en la visita EFU en la población de CE

- Respuesta microbiológica en las visitas EOT y EFU en las poblaciones mMITT y ME

Para la comparación de ambos grupos se realizó un estudio de no inferioridad, considerando que el tratamiento con IMI/REL no era inferior a PIP/TAZ si el límite inferior del IC del 95% de la diferencia en la respuesta entre los dos tratamientos era mayor del -12,5% para la variable principal y mayor del -10% para la variable secundaria de mortalidad.

Resultados

Se aleatorizaron 537 pacientes, 535 recibieron al menos 1 dosis del tratamiento en ensayo (IMI/REL 266; PIP/TAZ, 269) y 531 fueron incluidos en la población MITT (264 IMI/REL, 267 PIP/TAZ).

Características basales

Características clínicas

No hubo diferencias relevantes entre las características demográficas basales de los dos grupos. En la población MITT el 66,1% de los pacientes estaban en la UCI, el 47,5% tenía una puntuación APACHE II ≥ 15 , 48,6% tenían NIH que precisa ventilación o NAV, 42,9% fueron > 65 años, el 16,6% tenía un CI Cr ≥ 150 mL/min y el 24,7% presentaba insuficiencia renal grave.

Características microbiológicas

Los patógenos basales aislados en muestras de tracto respiratorio inferior fueron similares en ambos brazos. El 25,6% de los microorganismos aislados en la población MITT fueron *K. pneumoniae*, el 18,9% *P. aeruginosa*, el 15,7% complejo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*, el 15,5% *Escherichia coli*.

Se identificó bacteriemia en 31 pacientes (5,8%), 15 (5,7%) en el brazo de IMI/REL y 16 (6%) en el de PIP/TAZ

En la población MITT, completaron la terapia de estudio 209 de 266 (78,6%) pacientes en el grupo de IMI/REL frente a 187 de 269 (69,5%) en el grupo de PIP/TAZ.

La duración media del tratamiento fue de 8,7 días con IMI/REL y de 8,3 días con PIP/TAZ; la mediana de duración de tratamiento fue de 6,8 días (rango, 0-14) en ambos brazos.

Los principales resultados de eficacia se recogen en la Tabla 3 del Anexo.

IMI/REL fue no inferior a PIP/TAZ en la variable principal (curación clínica en la población MITT en EFU): 61% con IMI/REL y 55,8% con PIP/TAZ (diferencia ajustada, 5,0% [IC 95%, -3,2% a 13,2%]; no inferioridad $p < 0,001$). Las tasas de respuesta clínica favorables en la EFU fueron comparables entre los brazos de tratamiento en todos los subgrupos, excepto los pacientes con puntuación APACHE II ≥ 15 , donde las tasas de respuesta fueron mayores con IMI/REL: 71/125 (56,8%) frente a 51/127 (40,2%) con PIP/TAZ (diferencia ajustada, 16,6% [IC 95%, 4,3% a 28,5%]). En cuanto a los pacientes con puntuación APACHE II < 15 , las tasas de respuesta fueron: 90/139 (64,7%) con IMI/REL frente a 98/140 (70,0%) con PIP/TAZ (diferencia ajustada, -5,3% [IC 95%, -16,2% a 5,8%]).

La incidencia de recaída/fracaso clínico fue comparable entre IMI/REL (38/264 [14,4%]) y PIP/TAZ (32/267 [12,0%]).

Mortalidad por cualquier causa hasta el día 28 (MITT): IMI/REL fue también no inferior a PIP/TAZ en la variable de mortalidad por cualquier causa en el día 28 (15,9% vs 21,3% y se observaban tasas numéricamente inferiores en mortalidad con IMI/REL en el subgrupo de pacientes con

puntuación APACHE II ≥ 15 , donde las tasas de mortalidad fueron: 25/125 (20,0%) con IMI/REL frente a 45/127 (35,4%) con PIP/TAZ (diferencia ajustada, -15,4% [IC 95%, -26,2 a -4,4%]). En los pacientes con puntuación APACHE II < 15 , las tasas de respuesta fueron: 17/139 (12,2%) con IMI/REL frente a 12/140 (8,6%) con PIP/TAZ (diferencia ajustada, 3,7% [IC 95%, -3,7% a 11,2%]). Las tasas de mortalidad en otras subpoblaciones de pacientes fueron comparables entre los brazos de tratamiento.

En el resto de variables secundarias, los resultados fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento.

En los pacientes con bacteriemia, los resultados en cuanto a la variable principal y secundaria fueron comparables entre los dos grupos: curación clínica en la población MITT en EFU: 4/15 (26,7%) con IMI/REL y 4/16 (25%) con PIP/TAZ (diferencia ajustada, 1,7% [IC 95%, -29,3% a 32,9%]) y mortalidad por cualquier causa hasta el día 28 (MITT): 3/15 (20%) con IMI/REL y 7/16 (43,8%) con PIP/TAZ (diferencia ajustada, -23,8% [IC 95%, -52,6% a 9,9%]).

La proporción de pacientes de la población mMITT que lograron una respuesta microbiológica favorable en la EFU por patógeno fue comparable entre los grupos de tratamiento para los patógenos Gram-negativos clave más comúnmente aislados (*Acinetobacter spp.*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*). Sin embargo, los pacientes con infecciones por *P. aeruginosa* tuvieron menores tasas de respuesta clínica en el grupo de IMI/REL (7/15 (46,7%) frente a 17/25 (68%) con PIP/TAZ, diferencia ajustada, -21,3 % [IC 95%, -49,7% a 10%]) y mayores tasas de mortalidad a los 28 días (IMI/REL 5/15 (33,3%) frente a 3/25 (12%) con PIP/TAZ, diferencia ajustada, 21,3 % [IC 95%, -4,5% a 48,9%]). Esto puede atribuirse a que un mayor número de pacientes en el grupo IMI/REL infectados con este patógeno desarrollaron eventos clínicos no relacionados con la enfermedad o murieron debido a otras causas distintas de la neumonía.

Seguridad ⁽¹⁰⁻¹²⁾

IMI/REL es una combinación a dosis fijas que contiene imipenem, cilastatina y relebactam. Se considera que imipenem/cilastatina, tiene un perfil de seguridad conocido. El principio activo REL no ha sido aprobado previamente.

En la ficha técnica de Recarbrio®, en la sección correspondiente a reacciones adversas, se recogen los eventos adversos (EA) basados en los resultados de los ensayos de fase II y III y basados en reacciones adversas previamente conocidas para imipenem/cilastatina.

La seguridad de IMI/REL se ha evaluado en 924 pacientes que han sido tratados con diferentes dosis de imipenem + relebactam. De los pacientes tratados con IMI/REL, 299 fueron tratados por vía intravenosa durante ≥ 4 días con la dosis clínica prevista de 500 mg de imipenem + 250 mg de relebactam. La población tratada se compone principalmente de pacientes con cITU y cIIA (n = 216 estudios de fase II, n = 23 estudio de fase III) y NIH/NAV

(n = 11 en estudio RESTORE-IMI 1). El estudio realizado en pacientes con NIH/NAV (RESTORE-IMI 2), incluyó 266 pacientes que recibieron al menos una dosis de IMI/REL.

Además, 52 sujetos han estado expuestos a diferentes dosis de relebactam solo, en los ensayos de fase I. Los EA que ocurrieron con frecuencia en este grupo fueron dolor de cabeza (5/52) y eritema en el lugar de inyección (3/52).

En el estudio RESTORE-IMI 1, los EA notificados con mayor frecuencia en los sujetos tratados con IMI/REL fueron pirexia (12,9%; 4/31), aumento de AST (9,7%; 3/31), disnea (9,7%; 3/31) y disminución del aclaramiento de creatinina (6,5%; 2/31).

La aparición de nefrotoxicidad durante el tratamiento fue significativamente menos frecuente ($p=0.002$) con IMI/REL que con IMI+colistina (3/29 (10%) vs 9/16 (56%), respectivamente (IC95% de diferencia, -69.1%, -18.4%).

La tasa de suspensión del tratamiento debido a EA fue baja en todos los grupos de tratamiento y no se consideró un factor importante de preocupación.

En el estudio RESTORE-IMI 2, la mayoría de los pacientes incluidos (85%) tratados con IMI/REL experimentaron al menos un EA y casi un tercio (26,7%) se informó como EA graves (86,6% y 32% en el caso de piperacilina/tazobactam). Los EA más frecuentemente comunicados fueron anemia (10,5%), diarrea (7,9%), aumento de los niveles de ALT (9,8%) y AST (11,7%).

No hubo una diferencia clara entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a los EA comunicados. La anemia se describe como reacción adversa muy rara (< 1 caso/10.000) en la ficha técnica de imipenem/cilastatina, la mayor frecuencia de anemia reportada en este estudio probablemente no esté relacionada con el fármaco, sino más bien con el proceso infeccioso. Por tanto, se mantiene la frecuencia “muy rara” para la anemia en la ficha técnica de Recarbrio®.

La tasa de interrupción del tratamiento debido a EA fue baja en los dos grupos de tratamiento y no se consideró un factor importante de preocupación. Las razones principales para no completar el tratamiento con IMI/REL fueron: alteraciones en las pruebas de función hepática, trombocitopenia, aumento de del recuento de plaquetas, erupción, erupción generalizada y aumento de transaminasas hepáticas (un sujeto cada una).

EA graves

Se notificaron pocos EA graves relacionados con el tratamiento, en los ensayos de Fase II (IMI/REL 250 mg 3,2%) y Fase III (IMI/REL 9,7%). El único EA grave relacionado con el fármaco en el ensayo de fase III RESTORE-IMI 1 fue una convulsión tónico-clónica generalizada. Las convulsiones se han descrito como un EA poco frecuente con el tratamiento con IMI.

En el estudio RESTORE-IMI 2, se reportaron EA graves en 71 (26,7%) pacientes tratados con IMI/REL y 86 (32%)

pacientes tratados pos PIP/TAZ. De ellos, el investigador clasificó cinco como relacionados con el fármaco (3 en el grupo IMI/REL y 2 en el grupo PIP/TAZ). Los EA notificados con más frecuencia (más de 5 pacientes en al menos uno de los grupos de tratamiento) fueron shock séptico (7 [2,6%] para IMI/REL y 4 [1,5%] para PIP/TAZ), paro cardíaco (10 [3,8%] para IMI/REL y 7 [2,6%] para PIP/TAZ) y neumonía (6 [2,3%] para IMI/REL y 3 [1,1%] para PIP/TAZ).

Muertes

En el estudio RESTORE-IMI 1 se notificaron tres muertes, que ocurrieron en sujetos con enfermedades concomitantes y el investigador consideró que ninguna de las muertes estaba relacionada con el fármaco del estudio.

En el estudio RESTORE-IMI 2 se notificaron 97 muertes durante el período de tratamiento o el período de seguimiento de 14 días, 40 (15%) pacientes tratados con IMI/REL y 57 (21,2%) tratados con PIP/TAZ. Ninguna de las muertes se consideró relacionada con los tratamientos del estudio. Los EA más comunes que llevaron a la muerte (en más de 5 pacientes en al menos uno de los grupos de tratamiento) fueron paro cardíaco (9 [3,4%] para IMI/REL y 6 [2,2%] para PIP/TAZ), shock séptico (6 [2,3%] para IMI/REL y 2 [0,7%] para PIP/TAZ) y fallo multiorgánico (1 [0,4%] para IMI/REL y 6 [2,2%] para PIP/TAZ)

Evaluación Económica

Para la evaluación económica de imipenem/cilastatina/relebactam se ha realizado una comparación de costes y un modelo coste-efectividad. Para ello, se han tenido en cuenta las recomendaciones de las Guías IDSA (8) que consideran ceftazidima/avibactam, meropenem/vaborbactam e imipenem/cilastatina/relebactam como las opciones de tratamiento preferentes para las infecciones que producen KPC. Estas recomendaciones se han realizado teniendo en cuenta los resultados de susceptibilidad in vitro.

Para las infecciones por bacterias gram negativas en pacientes con opciones limitadas se consideran alternativas, ceftazidima/avibactam, meropenem/vaborbactam e imipenem/cilastatina/relebactam. Ceftolozano/tazobactam se ha considerado como alternativa en pacientes adultos en elevado riesgo de infección por bacterias gram-negativas multiresistentes y especialmente con mayor probabilidad de aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*. Estas recomendaciones se han realizado teniendo en cuenta los resultados de susceptibilidad in vitro.

La comparación de costes muestra el coste tratamiento día de las alternativas tanto para el tratamiento de infecciones por bacterias productoras de carbapenemasas KPC como para infecciones por bacterias gram negativas en pacientes con opciones terapéuticas limitadas. Se han considerado los precios notificados para las alternativas financiadas y el precio de imipenem/cilastatina/relebactam notificado publicado en Reino Unido (<https://www.sps.nhs.uk/medicines/relebactam-cilastatin-imipenem/>).

Por otro lado, se ha realizado un análisis crítico del modelo presentado por la compañía. Este modelo es un árbol de decisión con un horizonte temporal de 28 días unido a un modelo de Markov con un horizonte temporal de 30 años. Este modelo incluye unas limitaciones relevantes como son el no presentar resultados más que a largo plazo (30 años) y solo utilizar los datos del estudio RESTORE-IMI 1. Además, se utilizan solo los datos del estudio RESTORE-IMI 1 con una *n* de pacientes pequeña lo que crea incertidumbres en los resultados.

Teniendo en cuenta estas limitaciones, se ha realizado una evaluación coste-efectividad replicando el modelo presentado por la compañía, pero salvando las limitaciones expuestas anteriormente. Se ha utilizado un modelo mixto que incluye un árbol de decisión para los primeros 28 días y un modelo de Markov con tres estados y con un horizonte temporal de toda la vida de los pacientes (30 años) (figuras 1, 2 y 3 del anexo I). En los apartados donde la información no estaba disponible, se han utilizado los datos disponibles de los dos estudios de eficacia: RESTORE-IMI 1 y RESTORE-IMI 2. Los resultados se expresan mediante la ratio coste utilidad incremental (RCUI) en € por año de vida ajustado por calidad (AVAC).

Aunque en el modelo original se utilizaron los datos del estudio RESTORE-IMI 1 (modelo 1) para calcular los parámetros a incluir en el árbol de decisión (Figura 1, anexo I), consideramos que al ser un estudio con una *n* de pacientes reducida y con un comparador que no es el habitual en práctica clínica, no es lo adecuado, por tanto, hemos adaptado el árbol de decisión (Figura 2, anexo I) para ser utilizado también con los datos del estudio RESTORE-IMI 2 (modelo 2).

Resultados

En la comparación de costes (Tablas 7 y 8) se pone de manifiesto que el coste de imipenem/cilastatina/relebactam tiene un coste tratamiento día dos veces superior al de las alternativas, en el caso de tratamiento de infecciones por bacterias productoras de carbapenemasas KPC. En el caso del tratamiento de NIH/NAV con ceftolozano/tazobactam el coste tratamiento día de imipenem/cilastatina/relebactam no es tan diferente, ya que la dosis de ceftolozano/tazobactam para esta indicación es el doble (715 euros vs 550 euros) (ver Tabla 8).

En cuanto al modelo coste-efectividad, la Tabla 6 del anexo I muestra los principales parámetros de costes y utilidades utilizados en ambos modelos, los datos referentes a la eficacia y datos epidemiológicos se extrajeron de los respectivos ensayos clínicos. Ambos modelos tienen la misma estructura salvo el tratamiento en segunda línea para el modelo 2, que, al no disponer de datos, se ha eliminado la posibilidad de recibir un segundo tratamiento tras fracaso del primero.

El modelo presentado por el laboratorio, solamente presenta resultados a largo plazo (30 años aproximadamente), lo que no parece razonable teniendo en cuenta que los costes y efectos relevantes de la aplicación de imipenem/cilastatina/relebactam, no se esperan a tan

largo plazo. Por este motivo, en los dos modelos replicados presentamos resultados a 28 días, 1 año y toda la vida del paciente (30 años aproximadamente).

Los resultados de ambos modelos se presentan en las tablas 4 y 5. Como se puede ver, en ambos modelos, el total de los costes se producen en los primeros 28 días y por tanto al alargar el horizonte temporal, se generan AVACs que hacen disminuir el RCUI. A 28 días el RCUI está por encima de 400.000 €/AVAC en el modelo 1 y por encima de 1 millón de €/AVAC en el modelo 2. Los análisis de sensibilidad presentados en el dossier de valor no se han podido replicar al carecer de los datos de variabilidad necesarios.

Por último, se ha realizado un análisis de sensibilidad igualando el coste del tratamiento día de las alternativas. Los resultados de este análisis de sensibilidad se muestran en la tabla 9. Como se puede ver, el RCUI disminuye en ambos modelos respecto al caso base, pero manteniendo una ratio muy elevada a los 28 días.

Impacto presupuestario

Se ha realizado un análisis de impacto presupuestario utilizando los datos epidemiológicos que se resumen en la tabla 10 del anexo. Para estimar la población de pacientes susceptibles de ser tratados con imipenem/cilastatina/relebactam, se ha partido de la población afectada por infecciones nosocomiales, a partir del Estudio de prevalencia de infecciones nosocomiales en España (EPINE 2021), llevado a cabo por la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (14). El número de altas hospitalarias en España en 2020 fue de 4.253.183 (15). La prevalencia de pacientes con Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria (IRAS) fue de 7,81%, lo que supone 332.174 pacientes. Si consideramos neumonía nosocomiales y bacteriemias, la población sería de 102.642 pacientes. En cuanto a la distribución por microorganismo, un 10,94% (11.229) corresponde a aislados de *P. aeruginosa* y en un 7,83% de los casos, *K. pneumoniae* (8.037). En el estudio EPINE, el porcentaje de bacterias resistentes a carbapenemasas fue de 24,87% en *P. aeruginosa* y de 16,73% en *K. pneumoniae*. Si asumimos estos datos, los pacientes candidatos a tratamiento serían 2.793 para infecciones por gram negativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas y 1.344 para infecciones por *Klebsiella* productoras de carbapenemasas KPC. Podemos estimar que la población diana candidata a tratamiento con imipenem/cilastatina/relebactam sería de 4.137 pacientes. La estimación del número de pacientes es aproximada, puede depender de varios factores como la incidencia de la patología o las alternativas disponibles.

Las tasas de penetración utilizadas, tanto del comparador en los ensayos clínicos como de aquellos que hemos considerado alternativas en la práctica clínica habitual, se presentan en la tabla 11 del anexo. En este análisis de impacto presupuestario asumimos 14 días de tratamiento para todos los antibióticos.

El resultado del análisis de impacto presupuestario (tabla 12) muestra que la introducción de imipenem-cilastatina-relebactam, con las tasas de penetración descritas y al precio indicado, supondría un impacto presupuestario de alrededor de 10 millones de euros el primer año y llegando a más de 13 millones de euros el tercero.

Se realiza un análisis de sensibilidad con la misma asunción que en la evaluación coste-utilidad, equiparando los costes diarios de tratamiento de ceftazidima/avibactam, meropenem/vaborbactam, ceftolozano/tazobactam e imipenem/cilastatina/relebactam. Los resultados (tabla 13) muestran que, si se equiparan los costes diarios basándonos en que las Guías IDSA los sitúan al mismo nivel, el impacto disminuye a casi 7,4 millones de euros el primer año alcanzando 7,7 millones de euros el tercero.

DISCUSIÓN

En la actualidad, tres grupos de bacterias Gram-negativas resistentes a los antimicrobianos plantean desafíos terapéuticos: *Enterobacteriales* productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), *Enterobacteriales* resistentes a antibióticos carbapenémicos y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. Las infecciones producidas por estos microorganismos constituyen un grave problema de salud pública, asociándose con una prolongación de la estancia hospitalaria y un aumento de la mortalidad.

Las opciones de tratamiento frente a estos patógenos siguen siendo limitadas a pesar de la aprobación de nuevos antibióticos e incluyen como posibles alternativas: ceftolozano/tazobactam, ceftazidima/avibactam, meropenem/vaborbactam; vaborbactam y, en un futuro cercano, cefiderocol.

Relebactam es un inhibidor de betalactamasas, no betalactámico, perteneciente a la clase de los diazabiciclooctanos. El espectro inhibidor de relebactam incluye las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), las beta-lactamasas de clase A (como las de tipo KPC, GES, IMI) y las beta-lactamasas de clase C (como AmpC, PDC). Relebactam no inhibe las carbapenemasas de clase D como OXA-48 ni las metalo-beta-lactamasas de clase B, como NDM, IMP y VIM.

La EMA y la AEMPS, han autorizado IMI/REL en la indicación de neumonía adquirida en el hospital (incluida neumonía asociada a ventilación mecánica), con o sin bacteriemia asociada, en base a los resultados de un ensayo clínico fase III (RESTORE-IMI 2). En la otra indicación aprobada, el uso de IMI/REL en el tratamiento de pacientes con infecciones debidas a organismos aerobios Gram-negativos que tienen opciones de tratamiento limitadas, se basa en la experiencia con imipenem/cilastatina, el análisis farmacocinético-farmacodinámico de IMI/REL y en los datos limitados de un estudio clínico destinado únicamente a una comparación descriptiva de la eficacia con una muestra muy pequeña de pacientes (RESTORE-IMI 1).

Consideraciones sobre las dosis aprobadas de IMI/REL

La dosis aprobada para IMI/REL, es de 500 mg de imipenem + 500 mg de cilastatina + 250 mg de relebactam vía IV cada 6 horas, que difiere de las dosis aprobadas para imipenem/cilastatina (1.000/1.000 mg vía IV cada 6h) en caso de infecciones producidas por *Pseudomonas aeruginosa* o infecciones graves, como pacientes con neutropenia febril.

La dosis aprobada de IMI/REL de 500/500/250 mg cada 6 horas, se puede considerar suficiente en estos casos, teniendo en cuenta los siguientes datos:

- La adición de relebactam a imipenem disminuye el punto de corte de la CMI, de 4 mg/L para imipenem a 2 mg/L para la combinación con relebactam, tanto para *Enterobacteriales* como para *Pseudomonas*, por lo que la dosis aprobada de IMI/REL hasta esos puntos de corte, se considera adecuada.

- Los puntos de corte de CMI establecidos por el EUCAST hacen referencia a la dosis aprobada de IMI/REL de 500/500/250 mg cada 6 horas sin establecer la categoría de susceptible si "exposición aumentada" o categorías de "situaciones especiales" para pacientes con enfermedades graves o con neutropenia.

- En el estudio RESTORE-IMI 2, que compara la dosis aprobada de IMI/REL con las dosis máximas recomendadas para PIP/TAZ (4.000/500 mg IV cada 6 h), se alcanzaron los objetivos de no inferioridad, incluso en el grupo de pacientes más graves: puntuación APACHE 2 ≥ 15 , insuficiencia renal moderada/grave, pacientes con tratamiento vasopresor; si bien debe tenerse en cuenta la limitación de actividad de PIP/TAZ en aislados de enterobacterias productoras de BLEE especiales (como CTX-M) con o sin OXA-1 asociada, y su inactividad frente a aislados de Gram-negativos productores de carbapenemasas de clase A (KPC).

- Las dosis de IMI/REL en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal son satisfactorias para el tratamiento de NIH/NAV causada por patógenos con CMI para IMI/REL de hasta 2 mg/L

Pacientes con aclaramiento renal aumentado

En el caso de pacientes con aclaramiento de creatinina aumentado, la dosis aprobada de IMI/REL de 500/500/250 mg cada 6 horas no alcanza los objetivos farmacocinéticos/farmacodinámicos de $ft > CMI$ en el 40% del intervalo de dosificación. La ficha técnica de Recarbrio® recoge que, según los análisis farmacocinéticos/farmacodinámicos, en los pacientes con NIH/NAV con $Cl_{Cr} > 250$ mL/min (calculado de acuerdo con la fórmula de Cockcroft-Gault), y en los pacientes con $Cl_{Cr} > 150$ mL/min, la dosis aprobada de IMI/REL de 500/500/250 mg cada 6h, puede no ser suficiente y se recomienda el uso de tratamientos alternativos en estas situaciones.

Infecciones debidas a microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas (RESTORE-IMI 1)

RESTORE-IMI 1 es un estudio fase III destinado únicamente a una comparación descriptiva de la eficacia de

IMI/REL frente a colistina + IMI. Incluye un limitado número de pacientes (n=31) hospitalizados con cIIA, cITU y NIH/NAV, que son las infecciones que más frecuentemente pueden estar causadas por patógenos resistentes. Los criterios de inclusión incluyen patógenos resistentes a imipenem y sensibles a IMI/REL o colistina. Se excluyeron pacientes con una puntuación APACHE II >30 y pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 mL/min.

El reducido tamaño de muestra es una limitación muy importante, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela.

Las características demográficas y basales de los sujetos fueron generalmente comparables para los grupos de tratamiento 1 y 2, con la excepción de la edad. La edad media en el grupo de tratamiento 1 fue menor (54 frente a 63 años en el grupo de tratamiento 2).

La elección de un único régimen comparativo en lugar de la mejor terapia disponible, tiene ventajas para la evaluación.

Las dosis en el grupo comparador de colistina son adecuadas, sin embargo, las dosis de imipenem/cilastatina de 500/500 mg cada 6h, pueden no ser suficientes en pacientes producidas por *Pseudomonas aeruginosa* o infecciones graves.

La duración media del tratamiento fue similar en los grupos de tratamiento 1 y 2. Dos sujetos en cada grupo de tratamiento tuvieron una duración de tratamiento de 15 días o más. La duración del tratamiento hasta 21 días fue considerada excesiva y se podría considerar fracaso a cualquier paciente que necesite más de 10-14 días de tratamiento.

La evaluación de la erradicación microbiológica (<10⁴ UFC/mL) difirió de la recomendada por la EMA (<10³ UFC/mL). Dos pacientes más tratados con IMI/REL tuvieron un resultado desfavorable utilizando el criterio de la UE para la erradicación microbiológica. Sin embargo, este resultado no cambia significativamente las conclusiones generales.

Los pacientes se estratificaron por tipo de infección: el 50% de los pacientes tenían cITU (de los cuales la mitad tenía pielonefritis), un tercio tenía NIH/NAV de los cuales todos menos dos sujetos tenían NAV. Solo el 13% tenía cIIA. Las infecciones fueron generalmente monomicrobianas y solo dos pacientes presentaron bacteriemia.

Los patógenos más frecuentemente aislados fueron: *P. aeruginosa* seguido de *K. pneumoniae*. Todos los aislamientos basales en ambos grupos de tratamiento no fueron susceptibles (resistentes o intermedios) a IMI según los criterios de interpretación del CLSI, según los criterios de inclusión en el estudio. El mecanismo de resistencia más común detectado en *P. aeruginosa* fue la cefalosporinasa AmpC (clase C de Ambler) y KPC (clase A de Ambler) para *Enterobacterales*. No se vieron diferencias entre los dos grupos de tratamiento por patógeno aislado y no se observaron resistencias emergentes durante el tratamiento.

La respuesta general favorable fue similar entre los grupos de tratamiento 1 y 2 (71,4% para IMI/REL y 70,0% para colistina + IMI).

El bajo número de pacientes en cada grupo estratificado por sitio de infección, dificulta cualquier comparación. No obstante, la respuesta por diagnóstico fue generalmente similar entre los grupos de tratamiento. Ninguno de los cuatro sujetos con cIIA tuvo una respuesta clínica favorable el día 28.

Aunque la base de datos de seguridad es relativamente pequeña, el perfil de seguridad para IMI/REL en general es aceptable y generalmente comparable a lo que se conoce para imipenem/cilastatina.

Neumonía intrahospitalaria/neumonía asociada a ventilación mecánica

En el estudio RESTORE-IMI 2, la asignación al azar se estratificó en base a dos factores: necesidad de ventilación (NIH que no requiere ventilación, NIH que requiere ventilación y NAV) y puntuación APACHE II (<15 o ≥ 15). De manera que al menos el 50% de los pacientes estaban en ventilación mecánica en el momento de la aleatorización.

La puntuación media APACHE II fue 14,7, con 47,5% de los pacientes tenían un APACHE II ≥15 y el 23,4% un APACHE II ≥20.

IMI/REL resultó no inferior a PIP/TAZ en el tratamiento de NIH/NAV en la variable principal (respuesta clínica favorable en EFU en la población MITT) y en la principal variable secundaria (mortalidad por cualquier causa a los 28 días desde la aleatorización). Comparando los pacientes con puntuación APACHE II ≥15, se vio una superioridad numérica en cuanto a respuesta clínica favorable y menor tasa de mortalidad en el grupo de IMI/REL, independientemente del soporte ventilatorio.

Se observaron resultados similares en la respuesta clínica favorable en la visita de la EFU y la mortalidad por todas las causas hasta el día 28 para ambos grupos de tratamiento en todos los subgrupos, en consonancia con los resultados de las variables principal y la principal variable secundaria.

Los pacientes con bacteriemia están poco representados en el estudio: 15/264 en el grupo de IMI/REL y 16/267 en el grupo de PIP/TAZ.

Los bacilos aerobios Gram-negativos aislados con mayor frecuencia fueron *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*. La distribución de patógenos en ambos grupos de tratamiento fue comparable, excepto *P. aeruginosa*, que se aisló en menor proporción de pacientes en el grupo IMI/REL.

En las poblaciones mMITT y ME, la proporción de pacientes que alcanzaron tasas de respuesta microbiológica favorables fue comparable entre los grupos de tratamiento en la visita a la EFU (incluidos los pacientes con infección por *P. aeruginosa*).

Por patógeno basal, la respuesta clínica favorable fue similar en ambos grupos de tratamiento, excepto para los pacientes infectados por *P. aeruginosa*. La diferencia en la

respuesta clínica y microbiológica para *P. aeruginosa* en EFU podría explicarse porque un mayor número de pacientes en el grupo IMI/REL tuvieron eventos clínicos no relacionados con la enfermedad o murieron por causas distintas de la neumonía.

La susceptibilidad a IMI/REL de los patógenos basales aislados fue elevada (85%-100%), excepto para *Acinetobacter*, que tenía una tasa de susceptibilidad muy baja utilizando criterios de susceptibilidad del EUCAST (4/32 aislados, 12,5%). Se observaron tasas de susceptibilidad más bajas para PIP/TAZ en comparación con IMI/REL frente a varios *Enterobacterales* y *P. aeruginosa*.

Para los pacientes con aislamientos basales de *Acinetobacter*, se observó una tasa de respuesta clínica y microbiológica favorable inesperadamente alta y similar a los pacientes con patógenos basales con mayor tasa de susceptibilidad (por ejemplo, *E. coli* y *K. pneumoniae*), que no se justifica con tratamientos antibióticos concomitantes que no estaban permitidos en el ensayo.

RESTORE-IMI 2 se diseñó para respaldar la indicación de IMI/REL en el tratamiento de la NIH/NAV con o sin bacteriemia asociada, indicaciones ya aprobadas para imipenem/cilastatina. En el diseño del estudio no se requería la inclusión de pacientes con infecciones producidas por patógenos resistentes a IMI y susceptibles a IMI/REL para demostrar un beneficio clínico de agregar REL y/o corroborar la idoneidad del régimen de dosis de REL.

En cuanto a la seguridad, en los ensayos de fase III no se observaron nuevas reacciones adversas asociadas con IMI/REL. El perfil de seguridad es aceptable y comparable con el perfil de seguridad de imipenem/cilastatina.

En cuanto a la evaluación coste-efectividad presentada por el laboratorio, esta incluye unas limitaciones relevantes como son el no presentar resultados más que a largo plazo (30 años) y solo utilizar los datos del estudio RESTORE-IMI 1. Es difícil de entender que el horizonte temporal, en el que se recogen los principales beneficios y costes relacionados con la administración de un antibiótico, sea de 30 años. Por otro lado, utilizar solo los datos del estudio RESTORE-IMI 1 con una *n* de pacientes pequeña crea incertidumbres en los resultados. Por este motivo se ha replicado el modelo presentado por el laboratorio para utilizarlo con los datos de ambos ensayos clínicos.

Los resultados de los modelos nos indican que el RCUI a 28 días (horizonte temporal que consideramos adecuado para ver si el antibiótico es eficaz) es muy elevado para cualquier umbral de aceptación de los países del entorno.

El análisis de sensibilidad, igualando el coste tratamiento día a sus alternativas ceftazidima/avibactam y meropenem/vaborbactam, no mejora el RCUI significativamente, pero es un escenario que parece más próximo a la realidad teniendo en cuenta que las Guías IDSA posicionan al mismo nivel a imipenem/cilastatina/relebactam, ceftazidima/avibactam y meropenem/vaborbactam. Por otro lado, el impacto

presupuestario, asumiendo las tasas de penetración descritas, es de entre 10 millones de euros el primer año y 13,3 el tercero, disminuyendo significativamente cuando se igualan los costes del tratamiento día en el análisis de sensibilidad.

CONCLUSIÓN

Imipenem/cilastatina/relebactam a dosis de 500/500/250 mg vía IV cada 6 horas ha demostrado su eficacia, basándose en criterios de no inferioridad frente a piperacilina/tazobactam en el tratamiento de la neumonía adquirida en el hospital, incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica, con o sin bacteriemia asociada.

En base a la experiencia previa con imipenem/cilastatina, el análisis farmacocinético-farmacodinámico de IMI/REL y los datos limitados de un estudio clínico aleatorizado con 31 pacientes con cIIA, cITU y NIH/NAV, se ha autorizado en el tratamiento de pacientes con infecciones debidas a organismos aerobios Gram-negativos que tienen opciones de tratamiento limitadas

Relebactam es un inhibidor de betalactamasas y su espectro de actividad incluye las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), las beta-lactamasas de clase A (carbapenemasas tipo KPC, GES, IMI) y las beta-lactamasas de clase C (AmpC, PDC).

Hay que tener en cuenta que relebactam no inhibe las carbapenemasas de clase D como OXA-48 de las enterobacterias ni las metalo-beta-lactamasas de clase B, como NDM, IMP y VIM, por lo que es recomendable identificar el tipo de betalactamasa antes de su utilización en tratamientos dirigidos o emplearlo como alternativa en tratamientos empíricos con alta sospecha o alta prevalencia de patógenos susceptibles.

Su perfil de seguridad es aceptable y comparable con el perfil de imipenem/cilastatina, para el que existe amplia experiencia de uso.

Teniendo en cuenta las limitaciones de los ensayos clínicos señaladas con anterioridad, Imipenem/cilastatina/relebactam se considera, para todas sus indicaciones:

- Una alternativa terapéutica en el tratamiento dirigido cuando se disponga del antibiograma y estudio de sensibilidad para imipenem/cilastatina/relebactam.
- Una alternativa en el tratamiento empírico de infecciones con alta sospecha, colonización previa o zonas alta prevalencia de patógenos susceptibles, principalmente enterobacterias y *Pseudomonas* productoras de beta-lactamasas de clase A (BLEE y KPC) y clase C (AmpC, PDC)
- No es una opción preferente para el tratamiento empírico de infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasas, distintas a las carbapenemasas A, dado que existen otras alternativas.

- Con ClCr > 150 mL/min o sospecha de paciente hiperfiltrador, la dosis recomendada de Recarbrio® puede no ser suficiente.

En caso de uso empírico, se deberá realizar un control microbiológico para valorar el desescalado posterior.

El uso de imipenem/cilastatina/relebactam debe ser objeto de monitorización y supervisión por parte de los programas de optimización de uso de antibióticos hospitalarios.

La evaluación económica muestra que imipenem/cilastatina/relebactam no es una alternativa eficiente en términos de coste utilidad en un horizonte temporal a corto plazo considerando los comparadores de los ensayos clínicos (colistina y piperacilina/tazobactam). El análisis de sensibilidad, igualando el coste tratamiento día a sus alternativas ceftazidima/avibactam y meropenem/vaborbactam, no mejora el RCUI frente a los comparadores de los ensayos.

Considerando imipenem/cilastatina/relebactam como una alternativa terapéutica en el tratamiento dirigido cuando se disponga del antibiograma y estudio de sensibilidad o en el tratamiento empírico de infecciones con alta sospecha o zonas con alta prevalencia de patógenos susceptibles, principalmente enterobacterias y *Pseudomonas* productoras de beta-lactamasas de clase A (KPC) y clase C (AmpC, PDC) el estudio de comparación de costes muestra que es menos eficiente que las alternativas.

POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para el medicamento Recarbrio® (imipenem/cilastatina/relebactam) indicado para el tratamiento en adultos de:

-la neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVIM);

-la bacteriemia que se produce en asociación con, o se sospecha que está asociada con, una NAH o una NAVIM

-las infecciones debidas a organismos aerobios Gram-negativos con opciones de tratamiento limitadas.

Por lo tanto, el medicamento no está disponible para su uso en el Sistema Nacional de Salud, en estas indicaciones, que son las autorizadas para este medicamento, a fecha de publicación de este informe.

REFERENCIAS

1. Torres A, Barberán J, Ceccato A, Martín-Loeches I, Ferrer M, Menéndez R, Rigau D. Neumonía intrahospitalaria. Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Actualización 2020. Arch Bronconeumol. 2020;56(S1):11–19.
2. Giuliano KK, Baker D, Quinn B. The epidemiology of nonventilator hospital-acquired pneumonia in the United States. Am J Infect Control. 2018;46:322–7.
3. Micek S.T., Chew B., Hampton N., Kollef M.H.: A case-control study assessing the impact of nonventilated hospital-acquired pneumonia on patient outcomes. Chest 2016; 150: 1008-1014.
4. Esperatti M, Ferrer M, Theessen A, Liapikou A, Valencia M, Saucedo LM, et al. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit acquired by mechanically ventilated versus nonventilated patients. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:1533–9
5. Ibn Saied W., Mourvillier B., Cohen Y., Ruckly S., Reignier J., Marcotte G., et al.: A comparison of the mortality risk associated with ventilator-acquired bacterial pneumonia and nonventilator ICU-acquired bacterial pneumonia. Crit Care Med 2019;47:345–52.
6. Talbot G.H., Das A., Cush S., Dane A., Wible M., Echols R., et al.: Evidence-based study design for hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. J Infect Dis. 2019;219:1536–44.
7. Blanquer J, Aspa J, Azueto A, Ferrer M, Gallego M, Rajas O et al; Normativa SEPAR: neumonía nosocomial. Arch Bronconeumol. 2011; 47 (10): 510-520.
8. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). Clin Infect Dis. 2021 Apr 8;72(7):e169-e183.
9. Ficha técnica de Recarbrio® disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191420001/FT_1191420001.html.
10. EPAR Recarbrio® disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/recarbrio>.
11. Motsch J, et la. 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 Apr 15;70(9):1799-1808.
12. Titov I, et al. A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults With Hospital-acquired or Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study). Clin Infect Dis. 2020 Aug 12;ciaa803. doi: 10.1093/cid/ciaa803. Epub ahead of print. PMID: 32785589.
13. Karakonstantis S, Kritsotakis EI, Gikas A. Treatment options for *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* co-resistant to carbapenems, aminoglycosides,

polymyxins and tigecycline: an approach based on the mechanisms of resistance to carbapenems. *Infection*. 2020 Dec;48(6):835-851.

14. ESTUDIO EPINE-EPPS 2021. Informe global de España. Resumen. Disponible en: <https://epine.es/resultados/espania>
15. Datos del INE. https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176778&menu=ultiDatos&idp=1254735573175.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

Nodo de la red REvalMed: Nodo de Antiinfecciosos

Teresa Rodríguez Jato. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, la Sociedad Española de Medicina Interna, la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed SNS.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES					
Nombre	Imipenem/cilastatina/r elebactam	Ceftazidima/avibacta m	Ceftolozano/tazobacta m	Meropenem/vaborbact am	Colistina
Presentación	Recarbrio® 500/500/250mg vial polvo para concentrado para solución para perfusión	Zavicefta® 2g/0,5g vial polvo para concentrado para solución para perfusión	Zerbaxa® 1g/0,5g vial polvo para concentrado para solución para perfusión	Vaborem® 1g/1g vial polvo para concentrado para solución para perfusión	Colistimetato de sodio genérico 1 MUI vial polvo para concentrado para solución para perfusión
Posología	500/500/250mg IV cada 6h	2g/0,5g IV cada 8h	1g/0,5g IV cada 8h En la indicación de NIH/NAV 2g/0,5g IV cada 8h	2g/2g IV cada 8h	Dosis de carga 9 MUI Dosis de mantenimiento: 4,5 MUI IV cada 12h
Indicación aprobada en FT o no	NIH/NAV Infecciones por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes adultos con opciones terapéuticas limitada	IIAc ITUc NIH/NAV Infecciones por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes adultos y pediátricos ≥3 meses con opciones terapéuticas limitada	IIAc ITUc Pielonefritis aguda NIH/NAV	IIAc ITUc(incluida pielonefritis aguda) NIH/NAV Infecciones por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes adultos con opciones terapéuticas limitada	Vía IV: infecciones graves causadas por determinados patógenos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas
Efectos* adversos	Reacciones de hipersensibilidad Convulsiones Alternaciones de PFH** Diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i> Diarrea, náuseas, vómitos Cefalea Hipopotasemia Hipoglucemia Eosinofilia Erupciones	Reacciones de hipersensibilidad Alternaciones de PFH** Diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i> Diarrea, náuseas, vómitos Cefalea	Reacciones de hipersensibilidad Alternaciones de PFH** Diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i> Diarrea, náuseas, vómitos Cefalea Hipopotasemia Trombocitosis Insomnio, ansiedad Hipotensión Erupciones Pirexia, reacciones d infusión	Reacciones de hipersensibilidad Convulsiones Alternaciones de PFH** Diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i> Diarrea, náuseas, vómitos Cefalea Hipopotasemia hipoglucemia	Reacciones de hipersensibilidad Diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i> Neurotoxicidad Nefrotoxicidad Prurito
Espectro de actividad					
Activo	- <u>Microorganismos Gram-negativos</u> Enterobacteriales BLEE P aeruginosa Carbapenemasas Clase A (KPC) y clase C (AmpC, PDC) - <u>Microorganismos anaerobios Gram-negativos</u> - <u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (solo sensibles a meticilina) <i>Streptococcus del grupo viridans</i>	- <u>Microorganismos Gram-negativos</u> Enterobacteriales BLEE <i>Ps aeruginosa</i> Carbapenemasas Clase A clase C (AmpC,) y algunas clase D (OXA-48)	- <u>Microorganismos Gram-negativos</u> Enterobacterias BLEE <i>Ps aeruginosa</i> productora de AmpC	- <u>Microorganismos Gram-negativos</u> Enterobacteriales BLEE <i>Ps aeruginosa</i> Carbapenemasas Clase A - <u>Microorganismos anaerobios Gram-negativos</u> - <u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (solo sensibles a meticilina) <i>Streptococcus del grupo viridans</i>	- <u>Microorganismos Gram-negativos</u> <i>Ps aeruginosa</i> Carbapenemasas Clase B <i>Acinetobacter</i> <i>Stenotrophomonas</i> (50%)

No activo	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Legionella spp.</i> - <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> - Carbapenemasas Clase B y D 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> - <i>Acinetobacter</i> - Microorganismos anaerobios Gram-negativos - Microorganismos aerobios Gram-positivos - Carbapenemasas Clase B *** 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> - <i>Acinetobacter</i> - Microorganismos anaerobios Gram-negativos - Microorganismos aerobios Gram-positivos - Carbapenemasas Clase A, B , Cy D 	Carbapenemasas Clase B y D	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Proteus</i>, - <i>Providencia</i>, - <i>Morganella</i>, - <i>Serratia</i> - - Microorganismos anaerobios Gram-negativos - - Microorganismos aerobios Gram-positivos
<p>*Clasificados en las fichas técnicas como muy frecuentes ($\geq 1/10$ casos) **PFH: pruebas de función hepática ***La combinación de Ceftazidima/avibactam + aztreonam es activa frente a algunas carbapenemasas tipo B (NDM)</p>					

Tabla 2. Resultados de eficacia para la variable principal y variables secundarias RESTORE-IMI 1.

	IMI/REL (n = 21)		Colistin + IMI (n = 10)		Diferencia a no ajustada	Diferencia ajustada ^a	
	n	% (95% CI) ^b	n	% (95% CI) ^a		%	90% IC
Variable principal							
Respuesta global favorable	15	71,4 (49,8 a 86,4)	7	70,0 (39,2 a 89,7)	1,4	-7,3	(-27,5 a 21,4)
NIH/NAV	7/8	87,5 (50,8 a 99,9)	2/3	66,7		20,8	
cIIA	0/2	0,0	0/2	0,0		0,0	
cITU	8/11	72,7 (4,9 a 90,8)	5/5	100,0 (51,1 a 100,0)		-27,3	(-52,8 a 12,8)
Variables secundarias							
Respuesta clínica favorable (28 días)	15	71,4 (49,8 a 86,4)	4	40,0 (16,7 a 68,8)	31,4	26,3	(1,3 a 51,5)
Mortalidad por cualquier causa a los 28 días	2	9,5 (1,4 a 30,1)	3	30,0 (10,3 a 60,8)	-20,5	-17,3	(-46,4 a 6,7)
Aparición de nefrotoxicidad durante el tratamiento	3/29	10,3 (2,8 a 27,2)	9/16	56,3 (33,2 a 76,9)		-45,9	(-69,1 a -18,4)

No se indica el IC si el número de pacientes evaluado es inferior a 4.

a) Basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por sitio de infección; b) Basado en el método Agresti y Coull.

Tabla 3. Resultados de eficacia para la variable principal y variables secundarias RESTORE-IMI 2.

	IMI/REL (n=264)	PIP/TAZ (n=267)	Diferencia ajustada % (IC 95%)
Variable principal (población analizada)			
Respuesta clínica favorable en EFU (MITT) (%)	161/264 (61)	149/267 (55,8)	5 (-3,2 a 13,2)
Puntuación APACHE II ≥ 15	71/125 (56,8)	51/127 (40,2)	16,6 (4,3 a 28,5)
Variables secundarias			
Mortalidad por cualquier causa hasta el día 28 (MITT) (%)	42/264 (15,9)	57/267 (21,3)	-5,3 (-11,9, 1,2)
Puntuación APACHE II ≥ 15	25/125 (20)	45/127 (35,4)	-15,4 (-26,2 a -4,4)
NIH que requiere ventilación/NAV	24/122 (19,7)	42/136 (30,9)	-11,2 (-21,6 a -0,5)
Mortalidad por cualquier causa hasta el día 28 (mMITT) (%)	36/215 (16,7)	44/218 (20,2)	- 3,5 (-10,9 a 3,6)
Respuesta microbiológica favorable en EFU (mMITT) (%)	146/215 (67,9)	135/218 (61,9)	6,2 (-2,7 a 15)
Respuesta clínica en la visita EFU (CE)	101/134 (74,3)	100/126 (79,4)	-3,7 (-13,6 a 6,4)

Tabla 4. Resultados modelo 1.

Modelo 1	Costes Imipenem/cilastatina/relebactam	Costes Colistina +imipenem/cilastatina	AVACS Imipenem/cilastatina/relebactam	AVACS Colistina +imipenem/cilastatina	RCUI
28 días	24.742,99 €	18.466,90 €	0,09820692	0,08520592	482.738 €
1 año	24.742,99 €	18.466,90 €	1,644570917	1,372252341	23.047€
30 años	24.742,99 €	18.466,90 €	16,12125959	13,34594163	2.261 €

Tabla 5. Resultados modelo 2.

Modelo 2	Costes Imipenem/cilastatina/relebactam	Costes Piperacilina/tazobactam	AVACS Imipenem/cilastatina/relebactam	AVACS Piperacilina/tazobactam	RCUI
28 días	29.338,44 €	24.698,51 €	0,09425089	0,09001783	1.096.115 €
1 año	29.338,44 €	24.698,51 €	1,2190065	1,1209332	47.311 €
30 años	29.338,44 €	24.698,51 €	11,68805681	10,73030062	4.844 €

Tabla 6. Parámetros utilizados en los modelos

	Imipenem/cilastatina/relebactam	Colistina + imipenem/cilastatina	Piperacilina/tazobactam
DATOS UTILIDADES			
Utilidad paciente ingresado en UCI ¹	0,68	0,68	0,68
Utilidad paciente ingresado en planta ²	0,73	0,73	0,73
Utilidad hombre sano ³	0,9256	0,9256	0,9256
Utilidad mujer sana ³	0,8731	0,8731	0,8731
DATOS ENSAYO CLINIC			
Probabilidad de nefrotoxicidad ⁴	10,3%	56,3%	NA
Estancia en UCI paciente ITU curado ⁵	3,6	3,6	3,6
Estancia en UCI paciente NAH/NAVM curado (ponderado) (en días) ⁵	10,8	10,8	10,8
Estancia en planta paciente ITU curado (en días) ⁵	8,2	8,2	NA
Estancia en planta paciente NAH/NAVM curado (ponderado) (en días) ⁵	12	12	12
Estancia en UCI paciente ITU no curado (en días)*	6,12	6,12	NA
Estancia en UCI paciente NAH/NAVM no curado (ponderado) (en días)*	18,4	18,4	18,4
Estancia en planta paciente ITU no curado (en días)*	13,94	13,94	NA
Estancia en planta paciente NAH/NAVM no curado (ponderado) (en días)*	20,47	20,47	20,47
Estancia en UCI paciente ITU fallecido (en días)*	2,88	2,88	NA
Estancia en UCI paciente NAH/NAVM fallecido (ponderado) (en días)*	8,66	8,66	8,66
Estancia en planta paciente ITU fallecido (en días)*	6,56	6,56	NA
Estancia en planta paciente NAH/NAVM fallecido (ponderado) (en días)*	9,63	9,63	9,63
DATOS COSTES			
Coste global del tratamiento incluyendo complicaciones*	5.248,7 € (modelo 1) 4.620 € (modelo 2)	2.038,4 €	244.44 €
Coste día ingresado en UCI ⁶	1.435,57 €	1.435,57 €	1.435,57 €
Coste día ingresado en planta ⁶	528,91 €	528,91 €	528,91 €
<p>1 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):1130-8.</p> <p>2 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 Aug;45(8):1304-1310. doi: 10.1097/CCM.0000000000002484. PMID: 28471887.</p> <p>3 Encuesta Nacional de Salud en España 2011/2012. Informe monográfico. Disponible: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2011/informesMonograficos/CVRS_adultos_EQ_5D_5L.pdf</p> <p>4 Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, Köksal I, Lyulko O, Boucher HW, Kaye KS, File TM, Brown ML, Khan I, Du J, Joeng HK, Tipping RW, Aggrey A, Young K, Kartsonis NA, Butterson JR, Paschke A. 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 Apr 15;70(9):1799-1808. doi: 10.1093/cid/ciz530. PMID: 31400759; PMCID: PMC7156774.</p> <p>5 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 1;4(2):ofx063</p> <p>*Calculado</p> <p>6 Oblikue eSalud</p> <p>NA: datos no utilizados en el modelo 2 por no estar reportados.</p>			

Tabla 7. Análisis del coste tratamiento día en pacientes con infecciones por bacterias productoras de KPC

Medicamento			
	Imipenem/cilastatina/relebactam	Ceftazidima/avibactam	Meropenem/vaborbactam
Precio unitario*	178,87 €	115,00 €	62,50 €
Posología	500/500/250 mg cada 6h	2g/0,5g cada 8h	2g/2g cada 8h
Coste día	715 €	345 €	375 €
Coste tratamiento 5 días	3.577 €	1.725 €	1.875 €
Coste tratamiento completo 7 días	5.008 €	2.415 €	2.625 €
Coste tratamiento 10 días	7.155 €	3.450 €	3.750 €
Coste tratamiento completo 14 días	10.017 €	4.830 €	5.250 €
Coste incremental (14 días)	5.186,72 €	frente a ceftazidima/avibactam	
	4.766,72 €	frente a meropenem/vaborbactam	

* Precio Imipenem/cilastatina/relebactam en UK: 3838,75 libras por 25 viales (<https://www.sps.nhs.uk/medicines/relebactam-cilastatin-imipenem/>). Precio en euros: 4471,87 euros. Precio vial: 178,87 euros. (29 de Julio de 2021). Para las alternativas se han utilizado los precios notificados.

Tabla 8. Análisis del coste tratamiento día en pacientes con infecciones por bacterias gram negativas con opciones terapéuticas limitadas.

Medicamento				
	Imipenem/cilastatina/relebactam	Ceftazidima/avibactam	Ceftolozano/tazobactam	Meropenem/vaborbactam
Precio unitario*	178,87 €	115,00 €	91,67 €	62,50 €
Posología	500/500/250 mg cada 6h	2g/0,5g cada 8h	1g/0,5g cada 8h**	2g/2g cada 8h
Coste día	715 €	345 €	275,01 €	375,00 €
Coste tratamiento 5 días	3.577 €	1.725 €	1.375 €	1.875 €
Coste tratamiento completo 7 días	5.008 €	2.415 €	1.925,07 €	2.625,00 €
Coste tratamiento 10 días	7.155 €	3.450 €	2.750 €	3.750 €
Coste tratamiento completo 14 días	10.017 €	4.830 €	3.850 €	5.250 €
Coste incremental (14 días)	5.186,72 €	frente a ceftazidima/avibactam		
	6.166,58 €	frente a ceftolozano/tazobactam		
	4.766,72 €	frente a meropenem/vaborbactam		

* Precio Imipenem/cilastatina/relebactam en UK: 3838,75 libras por 25 viales (<https://www.sps.nhs.uk/medicines/relebactam-cilastatin-imipenem/>). Precio en euros: 4471,87 euros. Precio vial: 178,87 euros. (29 de Julio de 2021). Para las alternativas se han utilizado los precios notificados.

** En NIF/NAV se utiliza la posología de 2g/1g cada 8h. El coste día en esta indicación es de 550 euros.

Tabla 9. Análisis de sensibilidad igualando coste por día de tratamiento

	28 días	1 año	30 años
RCUI Modelo 1	399.437,01 €	19.069,88 €	1.871,17 €
RCUI Modelo 2	860.470,27 €	37.139,82 €	3.803,08 €

RCUI, Ratio Coste Utilidad Incremental

Tabla 10. Estimación población diana

Estimación de la población diana candidata a tratamiento				
Altas hospitalarias (datos INE 2020)		4.253.183		
Datos de prevalencia basados en el estudio EPINE 2021	Pacientes con infección relacionada con la asistencia sanitaria (IRAS) (7,81%)	332.173		
	Neumonía nosocomial (16,32%)	54.211	102.642	
	Bacteriemia (14,58%)	48.431		
	Distribución microorganismos			
	Pseudomonas aeruginosa (10,94%)	11.229		
	Klebsiella pneumoniae (7,83%)	8.037		
	Resistencia a carbapenemasas			
	Pseudomonas aeruginosa (24,87%)	2.793	4.137	
	Klebsiella pneumoniae (16,73%)	1.344		

Tabla 11. Distribución de medicamentos en el análisis de impacto presupuestario

Escenario actual	Año 1	Año 2	Año 3
Combinaciones de colistina	58%	58%	58%
Ceftazidima-avibactam	16%	16%	16%
Meropenem-vaborbactam	16%	16%	16%
Ceftolozano/tazobactam	10%	10%	10%
Escenario futuro	Año 1	Año 2	Año 3
Combinaciones de colistina	10%	9,0%	8,0%
Ceftazidima-avibactam	20%	14%	9%
Meropenem-vaborbactam	20%	14%	9%
Ceftolozano/tazobactam	10%	13%	14%
Imipenem-cilastatina-relebactam	40%	50%	60%

Tabla 12. Resultados del análisis de impacto presupuestario

Escenario actual	Año 1	Año 2	Año 3
Combinaciones de colistina	2.593.336,37 €	2.594.892,37 €	2.596.449,31 €
ceftazidima/avibactam	2.585.459,52 €	2.587.010,80 €	2.588.563,00 €
meropenem/vaborbactam	2.585.459,52 €	2.587.010,80 €	2.588.563,00 €
Ceftolozano/tazobactam	3.185.490,00 €	3.187.401,29 €	3.189.313,73 €
Total	10.949.745,41 €	10.956.315,26 €	10.962.889,04 €
Escenario futuro			
Combinaciones de colistina	447.126,96 €	402.655,71 €	358.130,94 €
ceftazidima/avibactam	3.231.824,40 €	2.263.634,45 €	1.456.066,69 €
meropenem/vaborbactam	3.231.824,40 €	2.263.634,45 €	1.456.066,69 €
Ceftolozano/tazobactam	3.185.490,00 €	4.143.621,68 €	4.465.039,23 €
Imipenem/cilastatina/relebactam	11.027.587,20 €	13.792.754,69 €	16.561.236,41 €
Total	21.123.852,96 €	22.866.300,98 €	24.296.539,96 €
Impacto	10.174.107,55 €	11.909.985,72 €	13.333.650,91 €

Tabla 13. Análisis de sensibilidad igualando coste por día de tratamiento

Escenario actual	Año 1	Año 2	Año 3
Combinaciones de colistina	2.593.336,37 €	2.594.892,37 €	2.596.449,31 €
ceftazidima/avibactam	3.197.073,60 €	3.198.991,84 €	3.200.911,24 €
meropenem/vaborbactam	3.197.073,60 €	3.198.991,84 €	3.200.911,24 €
Ceftolozano/tazobactam	1.998.171,00 €	1.999.369,90 €	2.000.569,52 €
Total	10.985.654,57 €	10.992.245,96 €	10.998.841,31 €
Escenario futuro			
Combinaciones de colistina	447.126,96 €	402.655,71 €	358.130,94 €
ceftazidima/avibactam	3.996.342,00 €	2.799.117,86 €	1.800.512,57 €
meropenem/vaborbactam	3.996.342,00 €	2.799.117,86 €	1.800.512,57 €
Ceftolozano/tazobactam	1.998.171,00 €	2.599.180,87 €	2.800.797,33 €
Imipenem/cilastatina/relebactam	7.992.684,00 €	9.996.849,51 €	12.003.417,15 €
Total	18.430.665,96 €	18.596.921,83 €	18.763.370,56 €
Impacto	7.445.011,39 €	7.604.675,87 €	7.764.529,26 €

Figura 1. Árbol de decisión del modelo 1

Árbol de decisión Modelo 1

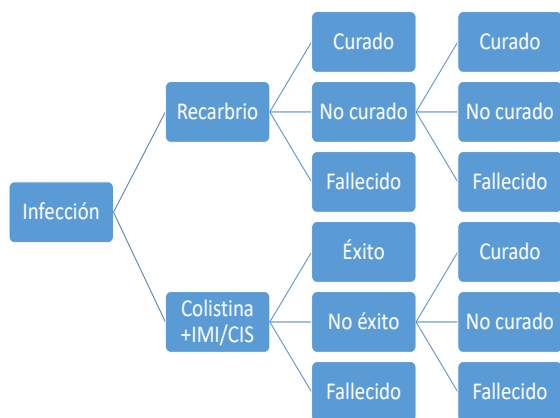


Figura 2. Árbol de decisión del modelo 2

Árbol de decisión Modelo 2

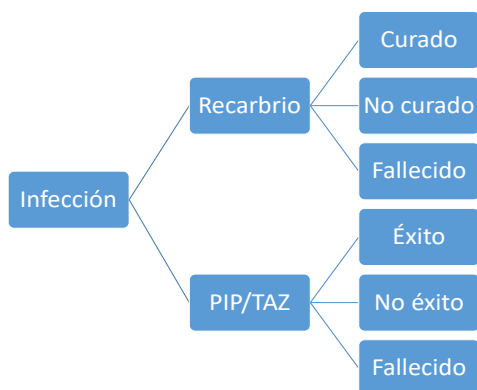


Figura 3. Modelo de Markov a largo plazo

Modelo de Markov tras ambos árboles de decisión

