

Coste-efectividad de la vacunación sistemática frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupos A, C, W e Y en niños y niñas de 12 meses

Cost-effectiveness of childhood vaccination
against invasive meningococcal disease due to
ACWY serogroups

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRODUCTOS SANITARIOS



Gobierno
de Canarias

Coste-efectividad de la vacunación sistemática frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupos A, C, W e Y en niños y niñas de 12 meses

Cost-effectiveness of childhood vaccination
against invasive meningococcal disease due to
ACWY serogroups

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno
de Canarias

VALCÁRCEL NAZCO C.

Coste-efectividad de la vacunación sistemática frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupos A, C, W e Y en niños y niñas de 12 meses / C. Valcárcel Nazco et al. – Madrid: Ministerio de Sanidad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud.- 151 p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad) (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias / SESCS)

NIPO: 133-23-062-0

1. Meningococo ACWY 2. Vacunación infantil 3. Coste-efectividad

I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad.

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no las de sus revisores externos.

Edita: Ministerio de Sanidad. Servicio Canario de la Salud

Este documento ha sido realizado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 15 de junio de 2022

Para citar este informe:

Valcárcel-Nazco C, García-Pérez L, Abt-Sacks A, Toledo-Chávarri A, Rodríguez-Rodríguez L, Guirado-Fuentes C, Hernández-Yumar A, González-Pacheco H, Ramallo-Fariña Y, Limia-Sánchez A, Sánchez-Cambronero L, Martín-Miguel MV, Delgado-Martín MV, Serrano-Aguilar P. Coste-efectividad de la vacunación sistemática frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupos A, C, W e Y en niños y niñas de 12 meses. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2023. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno
de Canarias

Agradecimientos

Los autores de este informe quieren expresar su agradecimiento a Carlos González Rodríguez por su apoyo en las tareas de documentación y edición.

Índice

Resumen en términos sencillos	15
Plain language summary	16
Resumen	17
Summary	22
I. Introducción	27
I.1. Problema de salud	27
I.2. Descripción y uso actual de la tecnología	29
I.3. Justificación de la evaluación	30
II. Objetivos	31
II.1. Objetivo principal	31
II.2. Objetivos secundarios	31
II.3. Preguntas de investigación	31
III. Metodología	33
III.1. Revisión sistemática de evaluaciones económicas	33
III.1.1. Criterios de selección de estudios	33
III.1.2. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección	35
III.1.3. Proceso de selección de estudios	35
III.1.4. Evaluación de la calidad metodológica	36
III.1.5. Extracción de datos	36
III.1.6. Síntesis de datos	36
III.2. Análisis económico	37
III.2.1. Sujetos de estudio y estrategias a comparar	38
III.2.2. Modelo conceptual	38

III.2.3. Parametrización del modelo	40
III.2.4. Análisis de sensibilidad	54
III.2.5. Análisis de impacto presupuestario	55
III.3. Análisis de aspectos éticos, organizativos, sociales y de pacientes	55
III.3.1. Alcance de la revisión	56
III.3.2. Criterios de selección de estudios	56
III.3.3. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección	56
III.3.4. Extracción de datos, análisis y síntesis de los hallazgos	57
III.4. Necesidades de investigación e identificación de medidas de resultado estándares	57
III.4.1. Análisis de las necesidades de investigación identificadas en las RS realizadas para el presente informe	58
III.4.2 Revisión de los estudios específicos sobre necesidades de investigación y medidas de resultado estándares	58
III.4.2.1. Alcance de la revisión	59
III.4.2.2 Criterios de selección de estudios	59
III.4.2.3. Proceso de selección de estudios, extracción de datos y síntesis de los hallazgos	59
III.5. Participación de grupos de interés	59
III.5.1. Participación de pacientes	59
III.5.2. Participación de profesionales sanitarios	60
III.5.3. Participación de la industria	60
III.6. Estimación fecha de actualización del informe	61
IV. Resultados	63
IV.1 Revisión sistemática del coste-efectividad	63
IV.1.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica	63
IV.1.2. Características de los estudios incluidos	64
IV.1.3. Resultados de los estudios incluidos	67
IV.2 Análisis económico	71
IV.2.1. Resultados del caso base	71
IV.2.2. Resultados del análisis de sensibilidad	72
IV.2.3. Resultados del análisis de impacto presupuestario	75

IV.3. Aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales	78
IV.3.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	78
IV.3.2. Carga de la enfermedad y calidad de vida a largo plazo después de la infección de la <i>N. meningitis</i> en la población infantil y adolescente	82
IV.3.3. Repercusiones de la modificación del calendario vacunal en distintos grupos sociales y estrategias para evitar las inequidades	84
IV.4. Necesidades de investigación	86
IV.4.1 Necesidades de investigación identificadas en la RS realizada para el presente informe	86
IV.4.2 Necesidades de investigación identificadas en estudios específicos de necesidades de investigación	87
IV.4.3 Medidas de resultados estándares	87
V. Discusión	89
V.1. Revisión de la literatura sobre coste-efectividad	89
V.2. Análisis económico	91
V.3. Aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales	94
V.4. Actualización del informe	96
VI. Conclusiones	97
VII. Recomendaciones	99
VII.1. Recomendación de fecha de actualización del presente informe	99
Contribución de los autores y revisores externos	101
Representantes de grupos de interés	104
Referencias	107
Anexos	117
Anexo 1. Estrategia de búsqueda de evaluaciones económicas	117
Anexo 2. Estimación fecha de actualización de informes RedETS	129

Anexo 3. Lista de estudios excluidos de la revisión sistemática	130
Anexo 4. Calidad metodológica de las evaluaciones económicas valorada con los criterios de Drummond et al.	134
Anexo 5. Revisiones del informe	135

Índice de tablas

Tabla 1. Criterios de selección (evaluaciones económicas)	34
Tabla 2. Bases de datos consultadas (evaluaciones económicas).....	35
Tabla 3. Casos notificados de MenACWY por temporadas y grupos de edad ...	42
Tabla 4. Casos notificados de MenC por temporadas y grupos de edad	43
Tabla 5. Incidencia estimada a partir de datos RENAVE y empleada en el modelo económico	44
Tabla 6. Mortalidad por EMI estimada a partir de datos RENAVE y empleada en el modelo económico	45
Tabla 7. Secuelas de EMI consideradas en el modelo	46
Tabla 8. Probabilidades de transición empleadas en el modelo	48
Tabla 9. Costes unitarios y rango de variabilidad	50
Tabla 10. Utilidades empleadas en el modelo de evaluación económica	52
Tabla 11. Bases de datos bibliográficas consultadas sobre necesidades de investigación.....	58
Tabla 12. Resultados de la búsqueda bibliográfica de estudios	63
Tabla 13. Características de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática.....	66
Tabla 14. Resultados de las evaluaciones económicas	69
Tabla 15. Resultados del análisis coste-efectividad en el caso base.....	71
Tabla 16. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico	72
Tabla 17. Resultados de los análisis por escenarios	74
Tabla 18. Proyecciones población menor de 12 meses por CCAA.....	76
Tabla 19. Impacto presupuestario a 5 años de la vacunación frente a MenACWY en sustitución de la vacunación frente a MenC	77
Tabla 20. Resultados de la búsqueda bibliográfica sobre aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales.....	78
Tabla 21. Características de los estudios incluidos sobre aspectos éticos, de pacientes, legales y organizacionales.....	80
Tabla 22. Principales características de los estudios incluidos. Necesidades de investigación en el coste-efectividad de la vacunación sistemática frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B en la infancia.....	88

Índice de figuras

Figura 1. Estructura del árbol de decisión.....39

Figura 2. Modelo conceptual del modelo de Markov sobre la historia natural de la enfermedad..... 40

Figura 3. Proceso de selección de estudios..... 64

Figura 4. Plano coste-efectividad incremental 73

Figura 5. Curva de aceptabilidad del coste-efectividad de las estrategias de vacunación..... 73

Siglas y acrónimos

ACB	Análisis coste-beneficio
ACE	Análisis coste-efectividad
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVG	Años de vida ganados
BOC	Boletín Oficial de Canarias
CC.AA.	Comunidades autónomas
CE	Coste-efectividad
DAP	Disponibilidad a pagar
DE	Desviación estándar
EE	Evaluación económica
EEUU	Estados Unidos
EMI	Enfermedad meningocócica invasiva
IC	Intervalo de confianza
INE	Instituto Nacional de Estadística
IPC	Índice de precios al consumo
JLA	James Lind Alliance
MenACWY	Meningococo por serogrupos A, C, W, Y
MenB	Meningococo por serogrupo B
MenC	Meningococo por serogrupo C
RAE-CMBD	Registro de Actividad de Atención Especializada
RedETS	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
RCEI	Ratio coste-efectividad incremental
RS	Revisión sistemática
SNS	Sistema Nacional de Salud

Resumen en términos sencillos

El meningococo es una bacteria que causa infecciones poco frecuentes pero que pueden llegar a ser muy graves. Una de ellas es la enfermedad meningocócica invasiva (EMI) que puede dejar secuelas importantes en los pacientes que la padecen y, en algunos casos, puede ser mortal.

Hay 12 familias de meningococo clasificadas según el serotipo de la bacteria. La EMI es causada principalmente por los serogrupos A, B, C, W, X e Y. Las poblaciones infantil y adolescente suelen ser los grupos más afectados por la infección. Actualmente, en España el serotipo B es el más frecuente, aunque ha habido un incremento del resto de serotipos. La infección por cualquier serotipo puede tratarse con antibióticos, aunque en ocasiones el avance rápido de la enfermedad hace que el tratamiento no sea eficaz. En este sentido, la vacunación podría ser una posible estrategia de prevención.

Actualmente, en el calendario común de vacunación del Sistema Nacional de Salud (SNS) de nuestro país, están incluidas las vacunas frente a EMI por serogrupo C (MenC) a los 4 y 12 meses y por serogrupo ACWY (MenACWY) a los 12 años de edad.

El objetivo de este informe es evaluar la eficiencia de incluir la vacunación en la infancia frente a MenACWY en el SNS. Para ello se realizó una revisión de la literatura científica publicada sobre el coste-efectividad de la vacunación infantil frente a MenACWY. Además, se desarrolló un análisis coste-efectividad que comparó la mejora en salud que se consigue al vacunar de manera sistemática a todos los niños y niñas con el coste adicional que esto supone. De esta manera, podemos valorar si establecer un programa nacional de vacunación universal infantil es eficiente, o, en otras palabras, si es coste-efectivo.

El análisis que se realiza en este informe concluye que una estrategia de vacunación universal infantil frente a MenACWY en España no sería una opción coste-efectiva para el SNS.

Plain language summary

Meningococcus is a bacterium that causes infections that are rare but can be very serious. One of them is invasive meningococcal disease (IMD), which can leave significant sequelae in patients who suffer from it and, in some cases, can be fatal.

There are twelve classified families of meningococcus depending on the serotype of the bacteria. IMD is mainly caused by serogroups A, B, C, W, X and Y. The groups that are usually most affected by the infection are children and adolescents. Serotype B is currently the most frequently found type in Spain although there has been an increase in the other serotypes. Infection by any serotype can be treated with antibiotics, although the rapid progression of the disease sometimes renders treatment ineffective. In this respect, vaccination could be a possible prevention strategy.

At present, the national vaccination calendar of National Health System (NHS) in Spain includes vaccines against IMD by serogroup C (MenC) at 4 and 12 months and by serogroup ACWY (MenACWY) at 12 years of age.

The aim of this report is to evaluate the efficiency of including childhood vaccination against MenACWY in the NHS. In order to do this, a review of the published scientific literature on the cost-effectiveness of childhood vaccination against MenACWY was performed. In addition, a cost-effectiveness analysis was carried out that compared the improvement in health achieved by universal vaccination in all children with the additional cost that this entails. As a result, we can assess whether implementing a national universal childhood vaccination program is efficient, or, in other words, whether it is cost-effective.

The conclusion that can be drawn from the analysis conducted in this report is that a universal childhood vaccination strategy against MenACWY in Spain would not be a cost-effective option for the NHS.

Resumen

Introducción

La enfermedad meningocócica invasiva (EMI) es una enfermedad infecciosa aguda causada por *Neisseria meningitidis* o meningococo, y es una de las causas más comunes de meningitis bacteriana en población infantil y adolescente. En España, la EMI afecta fundamentalmente a niños y niñas menores de 5 años, siendo los serogrupos B (60% del total de los casos en menores de 5 años en la temporada 2017-2018), C, W e Y los más frecuentes.

La prevención de la EMI y de la meningitis en general se realiza mediante la vacunación. Algunos países europeos como Bélgica, República Checa, Malta y Países Bajos recomiendan la vacunación infantil frente a MenACWY en menores de 24 meses.

En nuestro país, la vacunación frente a MenACWY en población infantil no está incluida en el calendario común de vacunación a lo largo de la vida para la población general, pero sí está incluida una dosis en la adolescencia a partir de los 12 años de edad.

Objetivos

Evaluar el coste-efectividad, las consideraciones éticas, de pacientes, sociales, legales y organizacionales, así como describir las necesidades de investigación de la vacunación sistemática frente a MenACWY en niños y niñas de hasta 12 meses.

Metodología

Coste-efectividad y análisis de impacto presupuestario

En primer lugar, se llevó a cabo una revisión sistemática (RS) de la evidencia científica sobre el coste-efectividad de la vacunación frente a MenACWY en población infantil no adolescente. Se incluyeron evaluaciones económicas completas que compararan una estrategia de vacunación sistemática de MenACWY frente a la no vacunación o frente a otra estrategia de vacunación. Se valoró la calidad metodológica mediante los criterios de Drummond et al.

Se llevó a cabo una evaluación económica completa en la que se evaluaron los costes y los resultados en salud de la vacunación

sistemática de MenACWY en población infantil de hasta 12 meses de edad desde la perspectiva tanto del SNS como social y se comparó con la vacunación frente a MenC en la misma población (situación actual). El análisis se basó en un modelo de decisión que sintetiza la información obtenida en la literatura sobre la incidencia de la enfermedad, la eficacia de la vacuna frente a MenACWY, así como sobre las consecuencias y/o secuelas de la EMI asociada a MenACWY (en términos tanto de costes como de AVAC) que se evitan por la introducción de un programa de vacunación sistemática. Para ello, se realizó un modelo matemático que combina un árbol de decisión y un modelo tipo Markov con ciclos anuales. El horizonte temporal abarca toda la vida del paciente y se aplica una tasa de descuento del 3% tanto a costes como a efectos. Además, se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos y determinísticos.

Por último, se realizó un análisis de impacto presupuestario a 5 años (de 2022 a 2026), para informar del coste que supondría la implantación de una estrategia de vacunación sistemática infantil (en población infantil de hasta 12 meses) frente a MenACWY en España (en sustitución de la vacunación frente a MenC).

Aspectos organizativos, éticos, sociales y/o legales

Se realizó una RS de la literatura, partiendo de la misma población, intervención y comparación mencionadas en el apartado de coste-efectividad. La revisión se enfocó en dos de los Criterios de Evaluación para Fundamentar Modificaciones en el Programa de Vacunación en España (2011): la carga de la enfermedad y la modificación del calendario vacunal y sus repercusiones.

Resultados

Coste-efectividad y análisis de impacto presupuestario

La RS sobre coste-efectividad permitió identificar 4 evaluaciones económicas publicadas entre 2005 y 2017 en EEUU, Canadá y Países Bajos. Todos los estudios coinciden en que la vacunación frente a MenACWY reduce el número de casos y de muertes por meningitis. Sólo un estudio compara estrategias de vacunación frente a MenACWY en diferentes grupos poblaciones frente a la no vacunación, concluyendo que la vacunación no es una alternativa coste-efectiva desde la perspectiva social. El resto de los estudios comparan estrategias de vacunación MenACWY frente a MenC en diferentes grupos poblaciones

obteniendo, en dos de ellos, que la vacunación frente a MenACWY ahorra costes con respecto a la vacunación frente a MenC, en la infancia.

Los resultados del análisis coste-efectividad realizado muestran que el coste promedio por individuo para la estrategia de vacunar frente a MenACWY y vacunar frente a MenC es de 77.92 € y 43.76 €, respectivamente, desde la perspectiva del SNS. Los AVAC promedio son ligeramente más elevados con la estrategia de vacunar frente a MenACWY. Sin embargo, esta pequeña diferencia en AVAC entre alternativas hace que la vacunación frente a MenACWY no sea una intervención coste-efectiva en comparación con la vacunación frente a MenC (RCEI > 25.000 €/AVAC).

El análisis de sensibilidad por escenarios muestra que las variaciones en la incidencia de la enfermedad y en el precio de la vacuna tienen un efecto significativo sobre los resultados de coste-efectividad. Cabe destacar que con la incidencia de EMI por cualquier serogrupo actual en nuestro país, si la vacuna frente a MenACWY redujera su precio hasta los 15.20 €/dosis, la vacunación frente a MenACWY sería una alternativa coste-efectiva en comparación con la vacunación frente a MenC (RCEI: 23 816.31 €/AVAC).

El análisis de impacto presupuestario muestra que, dada la baja incidencia actual de la enfermedad y el elevado precio de la vacuna, el coste de los casos de MenACWY evitados por la vacuna, tanto leves como graves, no supera el de la vacunación sistemática a toda la población infantil objeto de vacunación. Por tanto, la implantación de una estrategia de vacunación sistemática frente a MenACWY con dos dosis en sustitución de la vacunación frente a MenC podría suponer un gasto para el SNS de 11 767 217 € al quinto año de su introducción en todo el territorio nacional. Esta estimación asume que no se produce un coste extra por la administración de la vacuna infantil dado que se aplicaría dentro de las revisiones de salud pediátricas rutinarias.

Aspectos organizativos, éticos, sociales y/o legales

Se incluyeron un total de 5 estudios que abordaron estos aspectos. Los estudios incluidos describen las secuelas físicas, neurológicas y psicosociales de la EMI que aumentan la carga sanitaria y socio-familiar asociada a la enfermedad y repercuten negativamente en la calidad de vida a largo plazo de los infectados y sus familias.

Los resultados muestran algunos factores estructurales asociados con el incumplimiento del esquema de vacunación frente a MenACWY, están relacionados con determinantes sociales, como el absentismo

escolar, la residencia geográfica, la raza/etnicidad, los ingresos familiares y el género.

En conjunto, los hallazgos tienen escasa relevancia, debido a que las medidas de resultado utilizadas son dispersas, el período de seguimiento es muy variable y presentan conflictos de interés. Además, presentan diversos diseños metodológicos. No se identificó ningún estudio con metodología cualitativa que pudiera arrojar mayor claridad acerca del fenómeno estudiado. Las investigaciones provienen de países de ingresos altos, pero ninguna realizada en nuestro contexto.

Conclusiones

- No existe evidencia científica suficiente como para afirmar que la vacunación sistemática infantil frente a MenACWY sea una alternativa coste-efectiva en comparación con la vacunación frente a MenC.
- El análisis de coste-efectividad *de novo* realizado en este informe con datos de España, concluye que la incorporación de una estrategia de vacunación sistemática infantil frente a MenACWY en sustitución de la vacunación frente a MenC, no sería una opción coste-efectiva desde la perspectiva del SNS teniendo en cuenta la incidencia de la enfermedad y el precio de la vacuna actuales.
- El análisis de coste-efectividad *de novo* realizado en este informe con datos de España, concluye que la incorporación de una estrategia de vacunación sistemática infantil frente a MenACWY en sustitución de la vacunación frente a MenC, sería una opción coste-efectiva desde la perspectiva del SNS siempre y cuando el precio de la vacuna frente a MenACWY no supere los 15.20 € por dosis.
- El análisis de impacto presupuestario estima que la incorporación de una estrategia de vacunación sistemática frente a MenACWY en población de hasta 12 meses podría suponer un gasto de hasta 11 767 217 € el quinto año de su introducción en el SNS.
- El análisis de los aspectos éticos, organizativos, sociales, de pacientes y ambientales relativos a la vacunación frente a MenACWY en la infancia muestra que los estudios son escasos y

sus resultados poco concluyentes, particularmente aquellos estudios referidos a la carga de la enfermedad, la calidad de vida y la modificación del calendario vacunal y sus repercusiones.

- Se destaca la ausencia de estudios con metodología cualitativa o mixta que permitan contribuir a la profundización del análisis de la carga de la enfermedad, la calidad de vida a largo plazo y las razones que influyen en el incumplimiento del esquema de vacunación frente a MenACWY que puedan arrojar resultados más sólidos para evaluar estos aspectos en nuestro contexto.
- La situación de disparidad observada en el acceso gratuito a la vacunación frente a MenACWY entre las distintas CCAA, pone de manifiesto la inequidad geográfica existente dentro del SNS.

Summary

Introduction

Invasive meningococcal disease (IMD) is an acute infectious disease caused by *Neisseria meningitidis*, or meningococcus, and is one of the most common cause of bacterial meningitis in children and adolescents. In Spain, IMD mainly affects children under five years of age, with serogroups B (60% of all cases in children under five years of age in the 2017-2018 season), and C, W and Y being the most frequent.

The prevention of IMD and meningitis in general is through vaccination. Some European countries, such as Belgium, the Czech Republic, Malta and the Netherlands recommend childhood vaccination against MenACWY for children under 24 months of age.

In our country, vaccination against MenACWY in children is not included in the national vaccination schedule throughout life for the general population, but it is included in adolescence from 12 years of age.

Aims

To assess cost-effectiveness, ethical, patient, social, legal, and organizational considerations, as well as to describe the research needs for routine MenACWY vaccination of children up to twelve months of age.

Methodology

Cost-effectiveness and budget impact analysis

Firstly, a systematic review (SR) of the scientific evidence on the cost-effectiveness of vaccination against MenACWY in children was carried out. Complete economic evaluations comparing a routine vaccination strategy against MenACWY versus no vaccination, or another strategy were included. The methodological quality was assessed using the criteria of Drummond et al.

A complete economic evaluation was conducted out in which the costs and health outcomes of routine vaccination against MenACWY in children up to twelve months of age were evaluated versus routine vaccination against MenC from the NHS and societal perspective. The analysis was based on a decision model that synthesizes the information obtained in the literature on the incidence of the disease, the efficacy of the vaccine against MenACWY, as well as the consequences and/or

sequelae of IMD associated with MenACWY (in terms of both cost and QALY) that are avoided by the introduction of a routine vaccination programme. In order to do this, a mathematical model was built that combines a decision tree and a Markov type model with annual cycles. The time horizon was patient lifetime and a discount of 3% is applied to both costs and effects. In addition, probabilistic and deterministic sensitivity analyses by scenarios were carried out.

Finally, a five-year budget impact analysis (from 2022 to 2026) was performed to inform about the cost of implementing a systematic childhood vaccination strategy (in children up to 12 months of age) against MenACWY in Spain.

Organizational, ethical, social and/or legal issues

An SR of the literature was performed, starting from the same population, intervention, and comparison mentioned in the cost-effectiveness section. The review focused on two of the Evaluation Criteria to Support Modifications in the Vaccination Program in Spain (2011): the burden of the disease and the modification of the vaccination schedule and its repercussions.

Results

Cost-effectiveness and budgetary impact analysis

The SR on cost-effectiveness revealed four economic evaluations published between 2005 and 2017 in EEUU, Canada and the Netherlands. All the studies agree that vaccination against MenACWY reduces the number of cases and deaths from meningitis. Only one study compares vaccination strategies against MenACWY in different population groups versus non-vaccination, concluding that vaccination is not a cost-effective alternative from a societal perspective. The rest of the studies compare MenACWY vaccination strategies versus MenC vaccination strategies in different population groups, obtaining in two of them that vaccination against MenACWY is cost-saving with respect to vaccination against MenC in childhood.

The results of the cost-effectiveness analysis carried out show that the mean average cost per individual for the strategy of vaccinating against MenACWY and vaccinating against MenC is €77.92 and €43.76, respectively from the NHS perspective. The mean QALYs are slightly higher with the strategy of vaccinating against MenC. However, this small

difference in QALYs between alternatives means that vaccinating against MenACWY do not turn out to be cost-effective intervention from the NHS perspective (ICER > €25,000/QALY). These conclusions hold when considering the societal perspective.

The sensitivity analysis by scenarios shows that variations in the incidence of the disease and in the price of the vaccine have a significant effect on the cost-effectiveness results. It should be noted that taken into account the current incidence of IMD by any serogroup in our country, MenACWY vaccination would be a cost-effective alternative compared to vaccination against MenC if the price of MenACWY vaccine was €15.20/dose (ICER: €23,816.31/QALY).

The budget impact analysis shows that, given the current low incidence of the disease and the high price of the vaccine, the cost of MenACWY, cases averted by the vaccine, both mild and severe, does not exceed that of routine vaccination throughout Spain for the target child population. Therefore, the implementation of a systematic vaccination strategy against MenACWY with two doses instead of vaccination against MenC could mean an expense for the NHS of €11 767 217 in the fifth year of its introduction across Spain. This estimated expense assumes that there is no extra cost for the administration of the childhood vaccine, since it would be applied as part of routine pediatric health check-ups.

Organizational, ethical, social and/or legal issues

Five studies that addressed these issues were included. The included studies described the physical, neurological and psychosocial sequelae of IMD that increase the health and socio-familial burden associated with the disease and have a negative impact on the long-term quality of life of those infected and their families.

The results showed different structural factors associated with non-compliance with the MenACWY vaccination schedule, which are related to social determinants, such as school absenteeism, geographic residence, race/ethnicity, family income and gender.

Overall, the findings were of little relevance, since the outcome measures used were dispersed, the follow-up period was highly variable, and they presented conflicts of interest. In addition, they had differing methodological designs. No study with qualitative methodology was found that could provide greater clarity about the phenomenon studied and the research came from high-income countries, but none were conducted in the Spanish context.

Conclusions

- There is insufficient scientific evidence to ensure that routine childhood vaccination against MenACWY is a cost-effective option compared to vaccination against MenC.
- The *de novo* cost-effectiveness analysis conducted in this report with data from Spain concludes that the incorporation of a systematic childhood vaccination strategy against MenACWY instead of vaccination against MenC would not be a cost-effective option from the perspective of the NHS, taking into account the incidence of the disease and the price of the currently available vaccine.
- The *de novo* cost-effectiveness analysis conducted in this report with data from Spain concludes that the incorporation of a systematic childhood vaccination strategy against MenACWY instead of vaccination against MenC would be a cost-effective option from the perspective of the NHS as long as the price of the vaccine against MenACWY does not exceed €15.20 per dose.
- The analysis of the budget impact estimates that the incorporation of a systematic vaccination strategy against MenACWY in the population up to twelve months of age could mean an expense for the NHS of up to €11 767 217 in the fifth year of its introduction.
- The analysis of the ethical, organizational, social, patient and environmental aspects related to vaccination against MenACWY in childhood shows that there are few studies and their results are inconclusive, particularly those studies referring to the burden of the disease, quality of life and the modification of the vaccination schedule and its repercussions.
- The absence of studies with qualitative or mixed methodology that could contribute a deeper analysis of the burden of the disease, the long-term quality of life and the reasons influencing non-compliance with the vaccination scheme against MenACWY is noteworthy.

- The variations observed in the access to vaccination against MenACWY between the different Autonomous Communities, highlights the existing geographical inequity within the NHS.

I. Introducción

I.1. Problema de salud

La enfermedad meningocócica incluye el espectro de infecciones invasivas causadas por *Neisseria meningitidis*. La enfermedad meningocócica invasiva (EMI) es una enfermedad infecciosa aguda causada por *Neisseria meningitidis* o *meningococo*, y es la causa más común de meningitis bacteriana en población infantil y adolescente, así como una causa importante de meningitis bacteriana en adultos.

N. meningitidis se clasifica en 12 serogrupos según la composición de su cápsula de polisacáridos, pero más del 90% de la enfermedad meningocócica está causada por los serogrupos A, B, C, W, X e Y [1,2].

A nivel epidemiológico, el número de casos de meningitis en el mundo aumentó de 2.50 millones en 1990 a 2.82 millones en 2016 [3]. Mientras que las muertes por meningitis disminuyeron un 21% entre 1990 y 2016, sin embargo, la carga global de la meningitis sigue siendo elevada [4].

La incidencia global de la EMI a nivel europeo se redujo de 0,95 por 100 000 habitantes (4744 casos) en 2008 a 0.62 por 100 000 habitantes (3212 casos) en 2017, lo que representa una reducción del 34.4% en un periodo de 10 años [5]. Los serogrupos B, C, W e Y son responsables de más del 95% de los casos de EMI, predominando generalmente el serogrupo B desde la década de los sesenta [6,7]. El serogrupo C se convirtió en un elemento de preocupación a finales de la década de los noventa, debido a su rápida propagación, pero su incidencia disminuyó tras la introducción de programas de inmunización en varios países europeos [8,9]. La incidencia de la EMI causada por los serogrupos W e Y ha sido históricamente menor en comparación con los serogrupos B y C, a pesar del brote causado por el serogrupo W en varios países europeos en 2000 y 2001 [10–12]. En cuanto a grupos etarios, aunque la incidencia de la EMI es mayor en los lactantes, seguidos de población infantil, puede producirse un pico secundario entre los adolescentes y los adultos/as jóvenes [12].

En España, la EMI afecta fundamentalmente a población infantil, siendo los serogrupos B (60% del total de los casos en menores de 5 años en la temporada 2017-2018), C, W e Y los más frecuentes [13]. Tras 14 años (1999-2013) de tendencia decreciente, se ha producido un incremento de la incidencia de la EMI en la temporada 2017-2018, con un

aumento del 27.6% respecto a la temporada 2013-2014. No obstante, la incidencia actual sigue siendo baja (0.74 por 100 000 habitantes). Por serogrupo, la tasa de incidencia en el B fue 0.30 casos/100 000 habitantes, para el W, de 0.10 casos/100.000 habitantes, con el C se registró una tasa de incidencia de 0.09 casos/100 000 habitantes, y de 0.08 casos/100 000 habitantes para el serogrupo Y [14].

Respecto a la clínica, la EMI suele presentarse como meningitis meningocócica, sepsis meningocócica o ambas [15,16], pero también pueden aparecer otros síndromes invasivos, como la neumonía bacteriana, artritis y pericarditis, o bien infecciones no invasivas como neumonía sin bacteriemia, conjuntivitis o uretritis [17].

El inicio de síntomas generalmente se caracteriza por la aparición repentina de fiebre, náuseas y vómitos, cefalea intensa, alteración del estado mental, rigidez de nuca y/o fotofobia. Sin embargo, la presentación de EMI también puede ser inespecífica (fiebre, mialgias, vómitos y otros síntomas gastrointestinales) y evolucionar rápidamente a shock séptico [18], sobre todo en la población infantil [19] y en grupos vulnerables. La enfermedad meningocócica se desarrolla rápidamente, a menudo en personas previamente sanas, y provoca una gran morbilidad y mortalidad [20]. Incluso con un tratamiento antimicrobiano adecuado, la tasa global de mortalidad se sitúa en torno al 10% [21], generalmente en las primeras 24-48 horas tras la aparición de síntomas, y entre el 10% y el 20% de los supervivientes presentan secuelas a largo plazo [22] como déficits neurológicos, amputación de extremidades o sordera [23,24]. Respecto a la mortalidad global estimada a partir de los datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), en la temporada 2017-2018, la letalidad más elevada correspondió al serogrupo W (letalidad de 29.2%) y al serogrupo C (letalidad 20.0%).

Con frecuencia *N. meningitidis* puede colonizar la nasofaringe durante largos periodos de tiempo sin producir síntomas, lo que se denomina portador asintomático (aproximadamente el 5-10% en la población general). Las tasas de portación nasofaríngea son más altas en adolescentes y adultos jóvenes, que sirven de reservorio para la transmisión de *N. meningitidis* [25]. El riesgo de desarrollar la enfermedad es bajo, menos del 1% de portadores nasofaríngeos desarrolla la enfermedad y disminuye al aumentar la edad [26]. La enfermedad invasiva es una consecuencia poco frecuente de la colonización nasofaríngea.

El único reservorio conocido de *N. meningitidis* es el ser humano; la transmisión ocurre de persona a persona a través de las secreciones respiratorias, tras un contacto estrecho y prolongado con personas que están enfermas o con personas asintomáticas que transportan el

meningococo en su nariz o garganta. Como factores de riesgo se incluyen tener antecedentes de infección viral, vivir en condiciones de hacinamiento y el tabaquismo [27–29].

El diagnóstico de la enfermedad meningocócica se realiza mediante el aislamiento de *N. meningitidis*, o la detección de su ácido nucleico específico, en una muestra obtenida de una zona del cuerpo normalmente estéril (sangre o líquido cefalorraquídeo) [30]. El reconocimiento temprano de la enfermedad meningocócica es importante para un diagnóstico rápido y el inicio de la terapia antimicrobiana [20].

La prevención de la EMI y la meningitis en general se realiza mediante la vacunación, con la administración de quimioprofilaxis antibiótica a los convivientes y/o personas que hayan tenido un contacto estrecho con el caso, y con medidas generales de control que eviten la transmisión respiratoria (minimizar el contacto cercano con personas con síntomas, higiene respiratoria, lavado de manos, etc.) [15].

En España la enfermedad meningocócica es de declaración obligatoria desde 1901, y debe notificarse con carácter urgente dentro de cada comunidad autónoma. Cada comunidad autónoma notifica los casos sospechosos, probables y confirmados de forma individualizada al Centro Nacional de Epidemiología (CNE) a través de la RENAVE [31].

I.2. Descripción y uso actual de la tecnología

La EMI es una enfermedad infecciosa prevenible mediante vacunación. Existen tres tipos de vacunas:

- Las vacunas conjugadas de polisacáridos y proteínas (vacunas conjugadas) se utilizan en la prevención y la respuesta a los brotes. Confieren una inmunidad más duradera, y también impiden el estado de portador, con lo que se reduce el contagio y generan inmunidad colectiva. Son eficaces para proteger a los niños y niñas a partir de los 2 años de edad. Están disponibles en diferentes formulaciones: vacunas monovalentes (serogrupo A o C); vacunas tetravalentes (serogrupos A, C, W e Y); y en combinación (serogrupo C y *Haemophilus influenzae* de tipo b)
- Las vacunas proteicas frente al serogrupo B protegen contra la meningitis en todas las edades, pero no se ha demostrado que prevengan el estado de portador ni la transmisión, por lo que no generan inmunidad colectiva.
- Las vacunas a base de polisacáridos son seguras y eficaces pero su protección es muy débil en los lactantes. La protección es de corta duración y no producen inmunización colectiva, pues no

impiden el estado de portador. Todavía se utilizan en brotes epidémicos, pero están siendo sustituidas por las vacunas conjugadas.

Algunos países europeos, como Bélgica, República Checa, Malta y Países Bajos recomiendan la vacunación infantil frente a MenACWY en menores de 24 meses [32].

En 2012, Chile incluyó la vacunación frente a MenACWY, dirigida inicialmente a niños y niñas de entre 9 meses y 5 años y, a partir de 2014, como esquema de una dosis a los 12 meses de edad. Este programa de vacunación frente a MenACWY en la infancia resultó en reducciones significativas en los casos de EMI en todos los grupos de edad [32]. Asimismo, en Argentina, se introdujo en el programa nacional de inmunización para lactantes de 3, 5 y 15 meses la vacuna conjugada MenACWY, con una dosis para adolescentes a los 11 años a partir de 2017 [32].

Las experiencias de los países de Latinoamérica confirman la alta efectividad de la vacuna MenACWY en población infantil y destaca la importancia de vacunar a los adolescentes, el grupo de edad con el mayor estado portador de meningococo, para lograr el control de la enfermedad en la población general.

Actualmente están disponibles en España tres vacunas específicas para prevenir la EMI asociada a serogrupos A, C, W e Y: Nimenrix® [33], Menveo® [34] (a partir de 2 años de edad) y Menquadfi® (a partir de los 12 meses) [35]. Aunque en algunas CCAA como Andalucía, Castilla y León, Melilla, Murcia, Islas Baleares, La Rioja o Galicia, incluyen la vacunación frente a MenACWY a los 12 meses, esta vacunación no está incluida en el calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida aprobado por el CISNS. Desde 2019, sí se incluye en el calendario común la vacunación frente a MenACWY en adolescentes a partir de 12 años con una dosis.

I.3. Justificación de la evaluación

Desde la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad se solicita un informe de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) sobre el coste-efectividad de la vacunación sistemática frente a enfermedad meningocócica invasiva (EMI) por serogrupo ACWY (MenACWY) en menores de hasta 12 meses de edad, con el objetivo de valorar su inclusión en el calendario de vacunación nacional en sustitución de la vacunación frente a MenC en este grupo poblacional.

II. Objetivos

II.1. Objetivo principal

- Revisar la evidencia científica sobre coste-efectividad de la vacunación sistemática frente a MenACWY en la infancia.
- Determinar el coste-efectividad de una estrategia de vacunación sistemática frente a MenACWY en menores de hasta 12 meses desde la perspectiva del SNS en comparación con la vacunación frente a MenC.

II.2. Objetivos secundarios

- Estimar el impacto presupuestario de la inclusión de la vacunación sistemática frente a MenACWY en menores de hasta 12 meses en el calendario vacunal infantil del SNS en sustitución de la vacunación frente a MenC.
- Identificar y analizar las consideraciones éticas, de pacientes, sociales, legales, organizacionales relacionadas con la tecnología.
- Describir las necesidades de investigación desde la perspectiva de los pacientes, cuidadores y profesionales sanitarios sobre el coste-efectividad de la vacunación frente a MenACWY en la infancia.

II.3. Preguntas de investigación

Coste-efectividad:

- ¿Es coste-efectiva la vacunación infantil en menores de hasta 12 meses frente a MenACWY desde la perspectiva del SNS en comparación con la vacunación frente a MenC?

Impacto presupuestario:

- ¿Cuál sería el impacto presupuestario de la introducción de la vacunación sistemática infantil frente a MenACWY en menores de hasta 12 meses en el SNS?

Aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales:

- ¿La introducción de la vacunación frente a MenACWY en población infantil daría lugar a problemas éticos, de pacientes, sociales, legales, organizacionales?

Necesidades de investigación futura:

- ¿Cuáles son las necesidades de investigación relacionadas con la vacunación infantil frente a MenACWY?
- ¿Cuáles son las medidas de resultado estándares para la evaluación de la intervención?

III. Metodología

La realización del presente informe de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) ha sido guiada por el manual metodológico HTA Core Model® (versión 3.0) de la colaboración EUnetHTA (European Network for Health Technology Assessment) [36] y la guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de ETS de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS [37].

Para abordar los objetivos del presente informe se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura disponible sobre coste-efectividad y se desarrolló un modelo económico para evaluar el coste-efectividad de la vacunación sistemática infantil en menores de hasta 12 meses frente a MenACWY desde la perspectiva del SNS en comparación con la vacunación frente a MenC. Además, se realizó una RS de la literatura sobre los aspectos éticos, sociales, legales, organizativos y ambientales relacionados con la vacunación y se identificaron las necesidades de investigación incluyendo la perspectiva de profesionales, investigadores y pacientes y las medidas de resultado estándares para la evaluación de la intervención.

III.1. Revisión sistemática de evaluaciones económicas

Se realizó una RS, basada en la metodología Cochrane [38], de la evidencia científica sobre el coste-efectividad de la vacunación frente a MenACWY en población infantil no adolescente (menor de 10 años).

Para ello se desarrolló un protocolo detallado que describe las siguientes etapas del proceso: 1) definición de los objetivos de la RS; 2) descripción de los criterios de selección de los estudios de la revisión; 3) fuentes de información y estrategia de búsqueda de los estudios; 4) evaluación de la calidad y 5) extracción, análisis y síntesis de datos. A continuación, se detallan cada una de estas etapas.

III.1.1. Criterios de selección de estudios

Para la RS del coste-efectividad de la vacunación frente a MenACWY se seleccionaron los estudios de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión recogidos en la Tabla 1.

Tabla 1. Criterios de selección (evaluaciones económicas)

	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Diseño de estudios	Evaluaciones económicas completas en paralelo a estudios primarios o consistentes en modelos económicos: análisis coste-beneficio, coste-utilidad, coste-efectividad, coste-consecuencia y minimización de costes.	Evaluaciones económicas parciales
Población	Población sana, infantil no adolescente (menor de 10 años)	Adolescentes, adultos, sólo población en situación de riesgo (inmunodeprimidos, enfermedades crónicas, población reclusa, etc.)
Intervención	Vacuna sistemática frente a MenACWY (vacuna tetravalente)	Vacuna monovalente serogrupo A (MenA) Vacuna frente al serogrupo B (MenB) Vacuna frente a MenACWY no autorizada en España
Comparador	No vacunación Placebo Vacunación frente a MenACWY en otro grupo de edad o exclusivamente a población en riesgo Vacunación frente a serogrupo C (MenC) Vacunación puntual a raíz de un brote	
Medidas de resultado	Ratio coste-efectividad incremental y/o coste y efectividad de todas las alternativas en comparación	
Tipo de publicación	Estudios completos publicados como artículos originales o como informes de evaluación de tecnologías sanitarias.	Resúmenes de congresos, editoriales, cartas al editor, artículos de opinión.
Idioma de la publicación	Inglés o español	Otro idioma
Fecha de publicación	Sin límite	

De forma complementaria se seleccionaron RS de evaluaciones económicas con el fin de identificar una revisión potencialmente actualizable y posibles estudios a incluir. De encontrarse, se previó no contabilizar esta revisión como estudio incluido.

III.1.2. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección

En la Tabla 2 se describen las bases de datos electrónicas consultadas hasta abril de 2022 y en el Anexo 1. Estrategia de búsqueda de evaluaciones económicas se describen las estrategias de búsqueda. Los términos de búsqueda se agruparon en torno a los términos “*Meningococcal Infections*” y “*vaccination*” y se utilizaron filtros de revisiones sistemáticas y de evaluaciones económicas ampliamente utilizados. Inicialmente no se aplicaron restricciones por idiomas en la búsqueda de información ni en las fechas de búsqueda.

Las referencias bibliográficas se guardaron en una base de datos mediante el programa Reference Manager v.10 (Thomson Scientific, EEUU). También se realizó una búsqueda manual en los listados bibliográficos de los artículos incluidos y en la web de la *HTA database*. Se previó la consulta con los autores de los estudios si fuera necesario. Además, se estableció un sistema de alertas en algunas bases de datos para identificar nuevos estudios publicados a lo largo del año 2022.

Tabla 2. Bases de datos consultadas (evaluaciones económicas)		
Base de datos	Plataforma de acceso	Periodo buscado
MEDLINE	Ovid	1946-2022
EMBASE	Elsevier	1974-2022
WOS	Clarivate Analytics	1900-2022

III.1.3. Proceso de selección de estudios

Tres parejas de revisoras seleccionaron las referencias de forma independiente a partir de la lectura de los títulos y resúmenes localizados a través de la búsqueda en las bases de datos bibliográficas. Los artículos seleccionados como relevantes fueron analizados de forma independiente por dos revisoras, que los clasificaron como incluidos o excluidos de acuerdo con los criterios de selección especificados. Las revisoras contrastaron sus opiniones y cuando hubo dudas o discrepancias, éstas fueron resueltas mediante consenso o con la ayuda de un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

III.1.4. Evaluación de la calidad metodológica

Se valoró la calidad metodológica de los estudios incluidos mediante el instrumento o listado de criterios de Drummond et al. [39] y la guía de recomendaciones de López-Bastida et al. [40] en caso de estudios españoles.

La calidad metodológica de RS potencialmente actualizables fue valorada mediante el instrumento AMSTAR 2 [41].

III.1.5. Extracción de datos

La extracción de datos de los estudios incluidos fue llevada a cabo por una revisora y comprobada por una segunda revisora. Cuando hubo desacuerdo entre ambas se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

Los datos a extraer fueron los relacionados con la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, financiación, etc.), con el diseño y metodología, y con los resultados del estudio (perspectiva, horizonte temporal, costes, efectividad, ratio coste-efectividad incremental (RCEI), umbral coste-efectividad y, análisis de sensibilidad), con especial atención a la calidad de las fuentes de información empleadas para el desarrollo de la evaluación económica y la fuente de su financiación. Se recogió también la información relacionada con el tipo de modelado empleado (estático o dinámico) y el precio estimado de la vacuna que haría que la vacunación fuera coste-efectiva, así como los parámetros relacionados con la cobertura.

III.1.6. Síntesis de datos

Se realizó una síntesis narrativa con tabulación de las características y los resultados de los estudios incluidos. Los resultados se presentan por grupos de población según edad de vacunación. Las RCEI fueron convertidas de la moneda original informada en los artículos a euros de España de 2022 mediante el CCEMG – EPPI-Centre Cost Converter [42]. Los resultados son presentados siguiendo las últimas recomendaciones de PRISMA 2020 [43].

III.2. Análisis económico

La presente evaluación económica comprende un análisis coste-efectividad (ACE) en el que se evaluaron los costes y los resultados en salud de la vacunación sistemática frente a MenACWY en población infantil menor de hasta 12 meses en comparación con la vacunación frente a MenC.

La perspectiva principal del análisis es la del SNS en la que se incluyen los costes sanitarios que recaen en el SNS. Además, se tiene en cuenta para la presentación de resultados, la perspectiva social en la que se incluyen otros costes sociales como los costes de los pacientes y sus cuidadores o posibles pérdidas de productividad. Los costes de la estrategia de vacunación tienen en cuenta el coste de la vacuna y la cobertura esperada. Se miden, también, los costes sanitarios de los casos evitados, tanto hospitalarios como extrahospitalarios o ambulatorios. La efectividad de la intervención se mide de acuerdo al número de casos de EMI que son evitados debido a la implantación de una estrategia de vacunación. Los resultados en salud se miden en términos de Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC). Los AVAC son una medida de salud genérica que combina información sobre la esperanza de vida con la calidad de vida del paciente y es ampliamente recomendada y utilizada en evaluaciones económicas [44]. Al tratarse de una medida de salud genérica (es decir, no específica para una enfermedad concreta) nos permite una comparación transparente y generalizada de la relación de costes y beneficios de diferentes intervenciones y políticas de salud.

Los resultados de este informe se presentan según la guía de López-Bastida et al. [44] y las recomendaciones metodológicas estándares, empleando una descripción narrativa acompañada de tablas y gráficos. De acuerdo a esta guía, los resultados de costes y efectividad se descuentan al 3% anual. Los costes se expresaron en euros de 2022; para aquellos costes reportados en años anteriores se aplicó la tasa incremental del índice de precios de consumo publicada por el Instituto Nacional de Estadística (INE).

La medida de coste-efectividad utilizada para la presentación de los resultados fue la RCEI. Esta ratio se define como la diferencia de los costes medios (C) entre dos alternativas dividida por la diferencia de la efectividad media (E) de cada alternativa (Ecuación 1).

$$RCEI = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B} \quad (1)$$

Su interpretación nos permite indicar cuál es el coste incremental por unidad de efectividad ganada, en nuestro caso por AVAC. Se considera que una estrategia es coste-efectiva frente a otra si la RCEI obtenida es inferior al valor de disponibilidad a pagar (DAP) que haya establecido el financiador por cada unidad de AVAC ganado. En España, este valor se encuentra entre 22 000 y 25 000 €/AVAC [45].

Se estimó un caso base, utilizando los valores esperados de los parámetros del modelo y se realizaron también análisis de sensibilidad probabilístico y determinísticos mediante escenarios para comprobar la robustez del modelo ante cambios en los valores de parámetros clave.

III.2.1. Sujetos de estudio y estrategias a comparar

La población de estudio corresponde a todos los recién nacidos en España que tienen acceso potencial al programa de vacunación infantil. En el año 2021 el número de recién nacidos en España ascendió a 336 811 según el Instituto Nacional de Estadística (INE).

Se compararon dos estrategias o alternativas: la introducción de la vacunación sistemática frente a MenACWY en población infantil de hasta 12 meses de edad (nuevo escenario) con dos dosis a los 6 y 12 meses y la vacunación frente a MenC con dos dosis a los 4 y 12 meses (escenario actual). En ambas estrategias de vacunación, se asume que la vacunación se llevará a cabo dentro de las revisiones pediátricas rutinarias y que, en la actualidad, la vacunación frente a MenACWY en adolescentes (12 años) está incluida en el calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida del SNS.

III.2.2. Modelo conceptual

La evaluación económica se basó en un modelo de decisión que sintetiza la información obtenida en la literatura sobre la incidencia de la enfermedad, la eficacia de la vacuna frente a MenACWY, así como sobre las consecuencias y/o secuelas de la EMI (en términos tanto de costes como de efectos en salud) que se evitan por la introducción de un programa de vacunación sistemática. El modelo es similar al desarrollado por los autores del presente informe en otro informe de ETS sobre el coste-efectividad de la vacunación infantil frente a MenB pendiente de publicación [46]. El modelo económico combina un árbol de decisión y un modelo tipo Markov con ciclos anuales. El horizonte temporal abarca toda la vida de la cohorte modelizada por considerarse que en este tiempo se

esperan diferencias tanto en costes como en resultados en salud de la EMI.

La primera parte del modelo consta de un árbol de decisión con dos ramas principales que representan cada una de las estrategias en comparación (Figura 1).

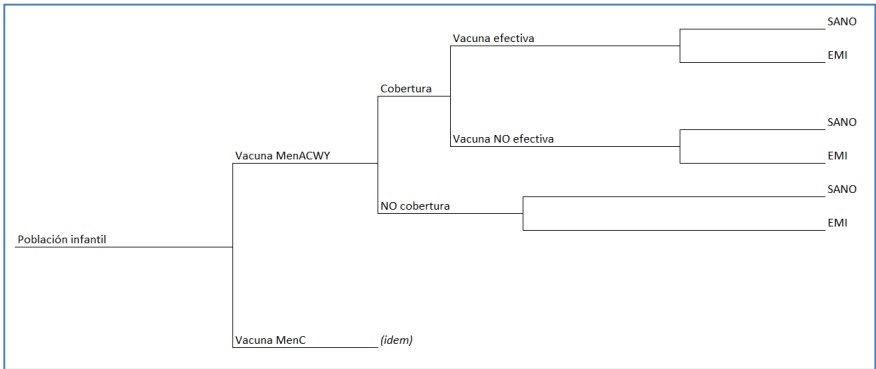


Figura 1. Estructura del árbol de decisión

En la estrategia de vacunación, la población puede ser vacunada o no, dependiendo de la cobertura de vacunación. Aquellos que son vacunados experimentarán protección frente a la enfermedad en función de la efectividad de la vacuna, que ha sido estimada a partir de la literatura y se detalla en apartados siguientes. Esta protección se mantendrá durante un periodo máximo de 10 años en el caso de la vacunación frente a MenACWY [33] y de 5 años en el caso de la vacunación frente a MenC [47]. Las personas no vacunadas podrán desarrollar o no la enfermedad, en función de la incidencia de la enfermedad, estimada a partir de casos notificados como se detalla en apartados siguientes.

Aquellos pacientes que desarrollan la enfermedad (en función de la incidencia de la enfermedad y de su estado vacunal), podrán desarrollar secuelas asociadas a la EMI o sobrevivir sin secuelas. Aquellos que sobreviven a la enfermedad con secuelas, pueden tener al menos una secuela grave o al menos una secuela leve según se muestra en la Figura 2. Para modelar la historia natural de la enfermedad, se ha optado por una modelización tipo Markov (Figura 2) dado que las secuelas de la enfermedad suelen ser recurrentes y crónicas para los pacientes y este hecho se ajusta bien a una modelización de este tipo. Además, como mejora con respecto a otros modelos publicados, el modelo desarrollado incluye en los estados de salud la posibilidad de que un paciente que sobrevive a la EMI con secuelas pueda tener más de una secuela al mismo

tiempo. Esto lo logramos simplificando la estructura del modelo de Markov y teniendo en cuenta los resultados de la RS y metaanálisis de Edmon et al [48] en la que se ofrecen riesgos de las secuelas asociadas a la EMI y se categorizan en secuela mayores y menores en función de la gravedad. Las probabilidades y riesgos que se emplean en esta parte del modelo tienen en cuenta el porcentaje de pacientes que padecen una o varias secuelas como se describe en apartados siguientes del presente informe.

III.2.3. Parametrización del modelo

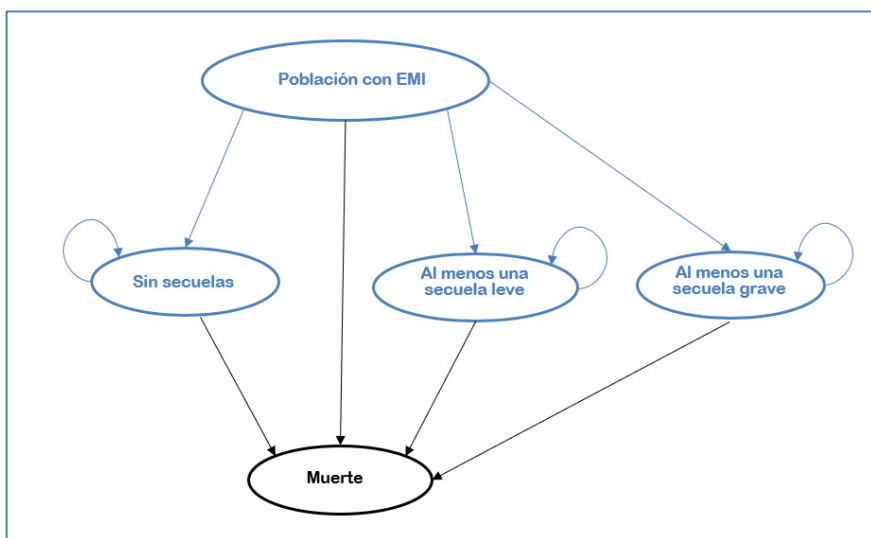


Figura 2. Modelo conceptual del modelo de Markov sobre la historia natural de la enfermedad

Con el objetivo de parametrizar el modelo de evaluación económica, se llevaron a cabo búsquedas semiestructuradas en MEDLINE para tratar de identificar toda la información disponible y relevante sobre MenACWY. Estas búsquedas se complementaron con varias búsquedas manuales en las listas de referencias de los documentos resultantes y, además, se consultó a expertos en la materia para solicitarles datos adicionales. A continuación, se describen los parámetros que representan el coste y la efectividad de las alternativas comparadas, así como las probabilidades empleadas en el modelo de evaluación económica.

III.2.3.1. Probabilidades y otros parámetros

A continuación, se detallan cada una de las probabilidades empleadas en el modelo de evaluación económica y se describen los métodos empleados en su estimación.

Incidencia de MenACWY y MenC en España

Para la estimación de la incidencia de MenACWY y de MenC en España, se realizó una petición de información al Sistema de Vigilancia de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) de los casos notificados de EMI asociada a serogrupo A, C, W o Y desde la temporada de 2012-2013 hasta 2019-2020. En la Tabla 3 y Tabla 4 pueden verse los casos notificados de MenACWY y MenC respectivamente.

Tabla 3. Casos notificados de MenACWY por temporadas y grupos de edad

Grupo de edad	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016	2016-2017	2017-2018	2018-2019	2019-2020
< 1 año	2	3	2	6	4	3	9	6
1-4 años	3	1	2	2	5	10	3	5
5-9 años	2	1	3	0	2	4	6	3
10-14 años	0	1	2	2	3	3	9	6
15-19 años	6	3	1	7	7	12	12	10
20-24 años	2	2	2	5	2	6	7	6
25-44 años	8	6	6	8	12	16	25	7
45-64 años	13	4	8	9	10	32	36	20
> 65 años	7	2	7	18	27	53	67	38

Tabla 4. Casos notificados de MenC por temporadas y grupos de edad								
Grupo de edad	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016	2016-2017	2017-2018	2018-2019	2019-2020
< 1 año	1	1	0	1	1	0	2	0
1-4 años	1	0	2	0	1	2	1	1
5-9 años	1	1	2	0	2	1	3	1
10-14 años	0	0	2	0	0	0	1	1
15-19 años	5	2	1	3	1	2	3	0
20-24 años	2	1	1	1	1	4	2	3
25-44 años	8	5	6	5	10	9	11	1
45-65 años	10	4	6	6	4	15	8	9
> 65 años	3	1	3	5	11	8	6	8

Tal y como se observa, se ha venido produciendo un aumento progresivo de los casos notificados de EMI asociada a serogrupos A, C, W e Y de manera paulatina en los últimos años, fundamentalmente debido al aumento en la incidencia de los serogrupos W e Y.

Para la incidencia de MenACWY en el modelo económico, se han empleado los datos de la temporada 2018-2019 dado que, por la pandemia de COVID19 y las medidas de prevención y aislamiento de la población tomadas, es posible que los datos de la temporada 2019-2020 no reflejen la realidad de la EMI asociada a estos serogrupos en nuestro país. En el caso de la incidencia de MenC, dado que ya está incorporada la vacunación frente a este serogrupo en nuestro país, no se observa una tendencia creciente como en el caso anterior. Por tanto, para el modelo económico, se tiene en cuenta la media de casos notificados de todas las temporadas. A partir de estos datos, se ha estimado la incidencia de MenACWY y de MenC empleada en el modelo económico que se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5. Incidencia estimada a partir de datos RENAVE y empleada en el modelo económico		
Grupo de edad	Incidencia estimada de MenACWY (por 100 000 habitantes)*	Incidencia estimada de MenC (por 100 000 habitantes)*
< 1 año	2.671	0.222
1-4 años	0.198	0.066
5-9 años	0.266	0.061
10-14	0.356	0.019
15-19	0.482	0.085
20-24	0.288	0.077
25-44	0.207	0.057
45-66 años	0.252	0.054
> 65 años	0.703	0.059
*Para la estimación de la incidencia anual por grupo de edad se ha tenido en cuenta la población total por cada grupo de edad publicada por el INE.		

Mortalidad

Las tasas de mortalidad para cada grupo de edad se han extraído de las tablas de mortalidad y riesgo de muerte publicadas por el INE en 2020 [49]. La mortalidad asociada a EMI por cualquiera de los serogrupos A, C,

W e Y se ha estimado, al igual que la incidencia, a partir de los datos notificados a la RENAVE de defunciones por EMI asociada a alguno de estos serogrupos. Las estimaciones por grupo de edad se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Mortalidad por EMI estimada a partir de datos RENAVE y empleada en el modelo económico	
Grupo de edad	Mortalidad estimada a partir de datos de la RENAVE
< 1 año	3,45%
1-4 años	3,85%
5-9 años	16,67%
10-14 años	5,00%
15-19 años	14,58%
20-24 años	15,38%
25-44 años	11,11%
45-67 años	25,89%
> 65 años	18,23%
RENAVE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica	

Parámetros relacionados con la vacunación, la enfermedad aguda y las secuelas

Tal y como se mencionó anteriormente, en el modelo se incluyen tres estados de salud principales que tienen en cuenta las posibles secuelas a largo plazo de los pacientes que han sobrevivido a la EMI asociada a los serogrupos A, C, W Y. Los estados que consideran las secuelas se dividen en estados leves y estados graves; y esta clasificación, junto a los riesgos de aparición de cada una de las secuelas, se han extraído de la RS con metaanálisis de Edmond et al. [48]. En la Tabla 7 se muestra la clasificación realizada a partir de este estudio junto con el riesgo de aparición de cada grupo de secuelas incluido en el modelo. Estos parámetros se variaron en el análisis de sensibilidad probabilístico, mediante una distribución uniforme considerando la variabilidad informada en el estudio de Edmond et al [48] y mostrada en la tabla.

Tabla 7. Secuelas de EMI consideradas en el modelo

Tipo	Secuelas graves			Secuelas leves		
	CIE 10	Descripción	% Mediana (RIC)	CIE 10	Descripción	% Mediana (RIC)
Dificultades cognitivas	F70-F79	Discapacidad intelectual con CI < 70	0.7 (0.0%-3.1%)	F80.0, F81.0, F81.2, F81.8, F81.9	Dificultades de aprendizaje y/o discapacidad intelectual con CI > 70	7.1 (4.1%-13.3%)
Convulsiones	G40	Epilepsia	0.9 (0.0%-2.0%)	--	--	--
Pérdidas auditivas	H90.3; H90.5	Pérdida auditiva bilateral y/o implante coclear	3.8 (1.2%-7.3%)	H90.40; H90.7	Pérdida auditiva unilateral	4.4 (1.1%-5.0%)
Dificultades motoras	G80, G81.1, G82.1, G83.0-G83.3, G24.9, G25.3, G25.5, G25.9	Deterioro motor, espasticidad o paresia de una o más extremidades, amputación	1.4 (1.1%-4.0%)	F82, R26-27	Hipotonía aislada, retraso motor, ataxia, dificultad en la marcha o coordinación	3.0 (3.1%-3.4%)
Pérdidas de visión	H47, H53.4	Ceguera total o parcial	3.7 (2.1%-4.2%)	H49-H51, H53.0, H53.2, H53.4, H54.4-H54.7	Alteración visual unilateral	1.8 (2.1%-2.2%)
Trastornos del comportamiento	--	--	--	F90-F98	Cualquier trastorno del comportamiento atribuido al episodio de meningitis	1.0 (1.0%-1.1%)

Tabla 7. Secuelas de EMI consideradas en el modelo						
Tipo	Secuelas graves			Secuelas leves		
	CIE 10	Descripción	% Mediana (RIC)	CIE 10	Descripción	% Mediana (RIC)
Deterioro clínico	G91.1, G91.2, T85.0	Entidad patológica con deterioro de las actividades de la vida cotidiana (ej.: hidrocefalia)	0.4 (0.1%-0.5%)	--	--	--
RIC: Rango intercuartílico						

En la Tabla 8 se muestran las probabilidades de transición empleadas en el modelo junto con su variabilidad la distribución de probabilidad empleada en el análisis de sensibilidad y sus fuentes de origen.

Tabla 8. Probabilidades de transición empleadas en el modelo				
Parámetro	Valor	Error estándar o Rango	Distribución de probabilidad	Fuente
Parámetros relacionados con la enfermedad y secuelas				
Probabilidad de sobrevivir sin secuelas	0.73	0.073	Beta	[50]
Probabilidad de sobrevivir con secuelas leves	0.19	0.02	Beta	[50]
Probabilidad de sobrevivir con secuelas graves	0.08	0.08	Beta	[50]
Parámetros relacionados con la vacunación frente a MenACWY				
Efectividad vacunal	97.4%	(95% - 99%)	Uniforme	[33]
Cobertura	96.7%	(77% - 100%)	Uniforme	Supuesto a partir de las tasas de cobertura de la vacuna infantil SRP en España
Duración del efecto de la vacuna (desde última dosis)	10 años	(1 – 10)	Uniforme	[33]
Parámetros relacionados con la vacunación frente a MenC				
Efectividad vacunal	99%	(94% - 100%)	Uniforme	[51]
Cobertura	96.7%	(77% - 100%)	Uniforme	Supuesto a partir de las tasas de cobertura de la vacuna infantil SRP en España
Duración del efecto de la vacuna (desde última dosis)	5 años	(1 – 5)	Uniforme	[47]
SRP: Sarampión-Rubeola-Parotiditis				

La eficacia de la vacuna frente a MenACWY en lactantes y población infantil ha sido demostrada en numerosos ensayos clínicos [52,53] pero no se tiene evidencia sobre su efectividad en el mundo real en España. Por tanto, para el caso base del modelo, se ha considerado la eficacia informada en el ensayo clínico MenACWY-TT-083 para menores de 12 meses [33]. En el caso de la efectividad para la vacuna frente a MenC, se ha tomado como caso base el valor informado en el estudio español de Garrido-Esteba et al 2014 [51].

Para estimar la incidencia de casos de MenACWY y MenC bajo las estrategias de vacunación se aplicó la fórmula:

$$I_{vac} = I_{no\ vac} \times [1 - (V_{cob} \times V_{effect})]$$

Donde

I_{vac} : incidencia de la enfermedad bajo la estrategia de vacunación

$I_{no\ vac}$: incidencia de la enfermedad sin vacunación (estimada según los datos de la RENAVE)

V_{cob} : Cobertura de la vacunación

V_{effect} : Efectividad de la vacunación

III.2.3.2. Uso de recursos y costes

Los costes utilizados en el modelo de evaluación económica provienen de distintas fuentes, todas ellas nacionales. Las fuentes de costes principales son tarifas públicas de CC.AA., literatura especializada y bases de datos de costes nacionales. El precio por dosis de las vacunas se consultó en el Acuerdo Marco de vacunas de calendario para el año 2021 [54,55]. Los costes relacionados con las secuelas, tanto leves como graves, se estimaron en su mayoría a partir de los datos publicados en el Registro de Actividad de Atención Especializada (RAE-CMBD) consultados a través del Portal Estadístico del SNS siguiendo la categorización por CIE10 descrita en la Tabla 7.

Los costes indirectos se han estimado a partir del estudio español de Ivanova-Markova et al 2021 [56] que calcula los costes totales de la EMI asociada a MenB en España. No se ha localizado ningún otro estudio que estime los costes indirectos de la EMI asociado a los serogrupos A, C, W o Y; por lo que en el modelo económico se asume que el coste indirecto no varía en función del serogrupo causante de la EMI. En la estimación de los costes indirectos se incluyen las pérdidas de

productividad durante la fase aguda de la enfermedad, y las debidas a las secuelas a largo plazo.

Todos los costes unitarios se expresan en euros de 2022, tras haber aplicado el IPC correspondiente. En la Tabla 9 se pueden consultar los costes empleados.

Tabla 9. Costes unitarios y rango de variabilidad				
	Valor	Error estándar (Rango)	Distribución de probabilidad	Fuente
VACUNACIÓN				
Precio por dosis vacuna frente a MenACWY (Nimenrix®)	32.30 €	6.46	Gamma	[54,55]
Precio por dosis vacuna frente a MenC (NeisVac®)	14.45 €	2.89	Gamma	[54,55]
Coste administración	6.01	(4.81 – 7.21)	Uniforme	Tarifas CC.AA.
ENFERMEDAD AGUDA Y SECUELAS				
Costes directos				
Coste tratamiento agudo MenACWY (hospitalario)	12 566.64 €	2513.33	Gamma	[57]
Coste potenciales evocados visuales (prueba diagnóstica)	136.39 €	27.28	Gamma	Tarifas CC.AA.
Coste potenciales evocados auditivos (prueba diagnóstica)	146.17 €	29.23 €	Gamma	Tarifas CC.AA.
Coste dificultades cognitivas leves	3215.82 €	643.16	Gamma	Portal Estadístico del SNS
Coste dificultades cognitivas graves	4298.70 €	859.74 €	Gamma	Portal Estadístico del SNS

Tabla 9. Costes unitarios y rango de variabilidad

	Valor	Error estándar (Rango)	Distribución de probabilidad	Fuente
Coste epilepsia	3993.71 €	798.74	Gamma	Portal Estadístico del SNS
Coste pérdida auditiva leve	6604.60 €	1320.92	Gamma	Portal Estadístico del SNS
Coste pérdida auditiva grave	43 165.46 €	8633.09	Gamma	[57]
Coste dificultades motoras leves	2692.09 €	538.42	Gamma	Portal Estadístico del SNS
Coste dificultades motoras graves	3121.86 €	624.37	Gamma	Portal Estadístico del SNS
Coste pérdida de visión leve	1802.18 €	360.44	Gamma	Portal Estadístico del SNS
Coste pérdida de visión grave	2446.62 €	489.32	Gamma	Portal Estadístico del SNS
Coste trastornos del comportamiento	1893.91 €	378.78	Gamma	Portal Estadístico del SNS
Coste deterioro clínico	4915.42 €	983.08	Gamma	Portal Estadístico del SNS
Costes indirectos				
Coste indirecto fase aguda de la EMI	8172.73 €	1 634.55	Gamma	[56]
Coste indirecto secuelas de la EMI	51 265.02 €	10 253 €	Gamma	[56]

EMI: Enfermedad meningocócica invasiva; SNS: Sistema Nacional de Salud

A partir de los datos de costes unitarios anteriormente descritos, se obtiene que el coste directo medio de un caso de EMI sin secuelas es de 12 916.2 €. Para los casos de EMI con secuelas, se obtiene que el coste directo de un caso con secuelas leves es de 20 453.6 € y el coste directo de un caso con secuelas graves asciende a 35 239.7 €. Si tenemos en cuenta los costes indirectos, se obtiene que el coste total medio de un

caso de EMI sin secuelas es de 20 626.33 €, de 79 891.35 € en el caso de sobrevivir con leves y de 94 677.45 € para los casos con secuelas graves.

III.2.3.3. Utilidades

Las utilidades son un indicador de las preferencias de la sociedad por la salud. Conociendo el valor de la utilidad atribuido a cada estado de salud podemos ponderar el tiempo vivido para obtener los AVAC, medida de resultado en el análisis coste-efectividad que se presenta en este informe. Para el cálculo de las utilidades de la población general española, se han extraído los datos individuales de la Encuesta Nacional de Salud de 2012 en la que se utilizó el cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud EQ5D-5L. A partir de estos datos, se obtuvieron los valores de las utilidades aplicando el algoritmo de Ramos-Goñi et al. [58] para el cálculo de la tarifa española. Los resultados se agruparon por edad (ver Tabla 10). Las desutilidades asociadas a cada estado de la enfermedad se han extraído de la literatura (Tabla 10).

Tabla 10. Utilidades empleadas en el modelo de evaluación económica		
Utilidad población general	Valor (Error estándar)	Fuente
0-14 años	0.9787 (0.0935)	Estimado a partir de ENSE 2011-12 y [58]
15-29 años	0.9787 (0.0935)	
30-39 años	0.9681 (0.0995)	
40-49 años	0.9493 (0.1269)	
50-59 años	0.9073 (0.1861)	
60-69 años	0.8856 (0.1967)	
70-79 años	0.8145 (0.2501)	
Más de 80 años	0.64 (0.3709)	
Desutilidades	Valor	Fuente

Tabla 10. Utilidades empleadas en el modelo de evaluación económica

Utilidad población general	Valor (Error estándar)	Fuente
Desutilidad dificultades cognitivas graves	0.459 (0.0046)	[57]
Desutilidad dificultades cognitivas leves	0.61 (0.0061)	[57]
Desutilidad epilepsia	0.17 (0.0017)	[57]
Desutilidad pérdida auditiva grave	0.19 (0.0019)	[57]
Desutilidad pérdida auditiva leve	0.09 (0.0009)	[57]
Desutilidad dificultades motoras graves	0.94 (0.0094)	[57]
Desutilidad dificultades motoras leves	0.17 (0.0017)	[57]
Desutilidad pérdida de visión grave	0.74 (0.0074)	[57]
Desutilidad pérdida de visión leve	0.12 (0.0012)	[59]
Desutilidad trastornos del comportamiento	0.12 (0.0012)	[59]
Desutilidad deterioro clínico	0.186 (0.0019)	[57]
Desutilidad superviviente sin secuelas (primer año)	0.201 (0.002)	[60]
ENSE: Encuesta Nacional de Salud de España		

III.2.4. Análisis de sensibilidad

Los parámetros estimados para este modelo se obtuvieron de fuentes de información diversas y en algunos casos fue necesaria la utilización de supuestos. Esta forma de proceder da lugar a que exista incertidumbre sobre el valor exacto de cada parámetro y que esto afecte, a su vez, a la incertidumbre final del resultado. Para cuantificar esta incertidumbre sobre los resultados del modelo, se aplicó un análisis multivariante y probabilístico mediante simulación de Monte Carlo de 2º orden [61]. Para realizar este tipo de análisis, se asigna una distribución de probabilidad a cada uno de los parámetros sobre los que exista incertidumbre. Las distribuciones de probabilidad usadas dependen del comportamiento del parámetro que se esté modelando.

En general, para modelar las probabilidades se utilizaron distribuciones de probabilidad beta, que se definen a partir de dos parámetros, alfa y beta, que representan la ocurrencia y no ocurrencia de un evento, respectivamente. El uso de esta distribución asegura que los valores simulados de las probabilidades se encuentren siempre entre 0 y 1. El uso de recursos sanitarios se modeló con una distribución de probabilidad uniforme, mientras que los costes unitarios se modelaron mediante una distribución gamma. Para reflejar la incertidumbre en los costes unitarios provenientes de varias fuentes, se calculó la desviación estándar. En aquellos costes para los que no se disponía de más de un dato, se introdujo un error estándar del 20%. En las tablas de descripción de los parámetros se pueden consultar los valores de las distribuciones empleadas. Se realizaron 1000 simulaciones de Monte Carlo de 2º orden. De cada simulación se obtuvieron los resultados de coste-efectividad de la vacunación frente a MenACWY y frente a MenC. Los pares de soluciones obtenidos se representaron gráficamente en el plano de coste-efectividad incremental.

Posteriormente, se calcularon las curvas de aceptabilidad, que estiman las probabilidades de que la introducción de la vacunación sistemática frente a MenACWY sea coste-efectiva en comparación con la vacunación frente a MenC para una determinada disponibilidad a pagar.

Además, se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos por escenarios en los que se consideraron diferentes escenarios variando los parámetros relacionados con la incidencia de la EMI, el precio y la efectividad de las vacunas con el objetivo de valorar las variaciones en las RCEI del caso base al variar diferentes parámetros relevantes para esta evaluación económica.

III.2.5. Análisis de impacto presupuestario

Partiendo del caso base descrito para el análisis de coste-efectividad, se realizó un análisis de impacto presupuestario para informar del coste que supondría la implantación de una estrategia de vacunación sistemática infantil (en población infantil de 12 meses) frente a MenACWY en España en sustitución de la vacunación frente a MenC.

A diferencia del análisis de coste-efectividad que tiene en cuenta tanto los costes como los beneficios en salud incrementales del individuo medio para un horizonte temporal que abarca la esperanza de vida de los individuos, el análisis de impacto presupuestario desglosa año a año los resultados, considerando únicamente los costes incrementales y aplicándolos al conjunto de la población que se beneficia de la intervención. En este análisis no se aplica ningún descuento a los costes ni se tienen en cuenta las mejoras en la calidad de vida como es habitual en los análisis de impacto presupuestario.

El análisis de impacto presupuestario se realizó a 5 años (de 2022 a 2026), calculando los costes totales y los costes incrementales de la estrategia de vacunación sistemática frente a MenACWY en comparación con la vacunación frente a MenC. Para ello se tuvo en cuenta el tamaño de la población en la edad de vacunación y el número de casos evitados de MenACWY con secuelas graves y leves extraídos del modelo de evaluación económica. Calculamos los costes para el conjunto de la población en España, así como para cada CC.AA. por separado.

Se emplearon las proyecciones de población de 12 meses de edad en cada CC.AA. de acuerdo con los datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) [62]. Se empleó una tasa de cobertura de 96.7%, según los supuestos empleados en el modelo económico.

III.3. Análisis de aspectos éticos, organizativos, sociales y de pacientes

Para la evaluación de los aspectos éticos, sociales y de pacientes relativos a la vacunación infantil frente al meningococo, se ha realizado una búsqueda sistemática de la literatura. Para ello, se desarrolló un protocolo detallado que describe las siguientes etapas del proceso: 1) definición del alcance de revisión; 2) descripción de los criterios de selección de los estudios de la revisión; 3) fuentes de información y estrategia de búsqueda de los estudios; y 4) extracción, análisis narrativo y síntesis de datos.

III.3.1. Alcance de la revisión

El alcance de la evaluación partió de la misma población, intervención y comparación mencionadas en el apartado criterios de selección de estudios (coste-efectividad) y exploró aspectos éticos, organizativos, sociales y de pacientes. Este apartado se basa en los Criterios de Evaluación para Fundamentar Modificaciones en el Programa de Vacunación en España (2011). De manera específica se seleccionaron de los dos criterios mencionados en este documento: que responden a las siguientes preguntas: 1. Sobre la carga de la enfermedad: ¿Cuáles son las consecuencias a corto y a largo plazo de la morbilidad de la infección de la enfermedad meningocócica? ¿Cuál es la calidad de vida a corto y largo plazo después de la infección? Otras cargas de enfermedad, utilización del sistema asistencial y absentismo laboral y escolar. 2. Sobre la modificación del calendario vacunal y sus repercusiones: ¿Puede ser diferente la aceptación en distintos grupos sociales? ¿Se han trazado estrategias para evitar las posibles inequidades que esta diferente percepción podría generar?

III.3.2. Criterios de selección de estudios

Se incluyeron estudios experimentales y cuasi-experimentales, estudios observacionales y revisiones sistemáticas que cubriesen las preguntas de investigación mencionadas anteriormente relacionadas con aspectos éticos, organizativos, sociales y de pacientes, opiniones y editoriales referentes a la población, intervención y comparación mencionadas. Se excluyeron las cartas al editor, resúmenes de congresos, estudios en animales o estudios in vitro.

III.3.3. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección

Se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas hasta junio de 2022: MEDLINE, EMBASE y WOS. En el Anexo 1 se muestran las estrategias de búsquedas. Se limitó la búsqueda por fecha (desde 2012) y se incluyeron documentos en español e inglés excluyéndose otros idiomas.

La selección de los estudios se realizó a partir de los títulos y resúmenes recuperados en las bases de datos según los criterios de selección anteriormente citados. El proceso de selección de los estudios

se realizó por una revisora y las dudas se resolvieron en discusión con otros autores del informe.

Los artículos seleccionados como relevantes fueron analizados a texto completo repartiéndose entre dos revisores que los clasificaron finalmente en incluidos o excluidos para la extracción de datos y análisis y síntesis de los resultados de la revisión.

III.3.4. Extracción de datos, análisis y síntesis de los hallazgos

La extracción de datos de los estudios incluidos se llevó a cabo por dos revisoras independientes. Los datos a extraer fueron los relativos a la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, etc.), metodología (diseño, características de las intervenciones y características de los participantes o pacientes) y resultados del estudio relevantes para este informe. Estos datos fueron recogidos en hojas electrónicas diseñadas ad hoc. Se realizó un análisis narrativo teniendo en cuenta criterios de relevancia, coherencia y la triangulación de los resultados. La relevancia evalúa hasta qué punto el conjunto de las evidencias y argumentos analizados que apoyan un resultado de la revisión es aplicable al contexto específico de aplicación, teniendo en cuenta la población, el fenómeno de interés y el entorno organizativo y social. La coherencia analiza la medida en la que los hallazgos están basados en los estudios analizados y proporciona una explicación razonable a los patrones encontrados en estos datos.

III.4. Necesidades de investigación e identificación de medidas de resultado estándares

Este apartado tiene como objetivo: 1) identificar las necesidades de investigación actuales, es decir, las áreas de incertidumbre que requieren de más investigación por no disponer de evidencia científica y; 2) identificar las medidas de resultado consideradas como estándares o necesarias para medir de manera adecuada el efecto de una intervención.

En concreto, para este informe, se han buscado las necesidades de investigación y las medidas de resultado relacionadas con el coste-efectividad de la vacunación sistemática frente a enfermedad

meningocócica invasiva en la infancia. Para llevar a cabo estos objetivos se realizaron las fases que se describen a continuación.

III.4.1. Análisis de las necesidades de investigación identificadas en las RS realizadas para el presente informe

A lo largo del proceso de evaluación de coste-efectividad y de los aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales, organizacionales y ambientales, se identificaron las áreas de incertidumbre que requieren de más investigación.

III.4.2 Revisión de los estudios específicos sobre necesidades de investigación y medidas de resultado estándares

Se realizó una revisión de los estudios identificados en la base de datos James Lind Alliance (JLA) que incluye estudios específicos sobre necesidades de investigación. Para identificar las medidas de resultados estándares se acudió a las bases de datos específicas: a) Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET) y b) International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) Standards Sets (Tabla 11).

La consulta a las fuentes específicas de información JLA, COMET y ICHOM se realizó utilizando los términos de búsqueda “meningococcal infections”, “vaccination”, “vaccines”.

Tabla 11. Bases de datos bibliográficas consultadas sobre necesidades de investigación		
Base de datos	Plataforma de acceso	Período de búsqueda
JLA	http://www.jla.nihr.ac.uk/	10/06/2022
COMET	http://www.comet-initiative.org/	10/06/2022
ICHOM	https://www.ichom.org/	10/06/2022

III.4.2.1. Alcance de la revisión

La revisión se centró en identificar las necesidades de investigación actuales desde el punto de vista de los agentes implicados (pacientes/familiares, profesionales sanitarios, investigadores y gestores sanitarios) e identificar medidas de resultados estándares, sobre la vacunación en general, ya que no se encontraron estudios específicos sobre la vacunación frente a EMI por serogrupo A, C, W e Y en la infancia.

III.4.2.2 Criterios de selección de estudios

Se incluirán estudios, tanto primarios como secundarios, que cubran específicamente aspectos relacionados con las necesidades de investigación referentes a la población, intervención y comparación mencionada. Se excluirán resúmenes de congresos, estudios en animales o estudios in vitro. Se incluirán documentos en español e inglés y se excluirán otros idiomas.

III.4.2.3. Proceso de selección de estudios, extracción de datos y síntesis de los hallazgos

La selección de estudios y extracción de datos fue realizada por una revisora a partir de la lectura de los títulos y resúmenes en primer lugar y, posteriormente, del texto completo de los estudios localizados a través de la búsqueda de la literatura. Las dudas se consultaron con otra revisora.

Se realizó una síntesis narrativa de los principales hallazgos encontrados y se realizó una breve descripción de las características de los estudios (autor principal, año, objetivo, diseño y población).

III.5. Participación de grupos de interés

III.5.1. Participación de pacientes

La implicación de personas afectadas por la tecnología a evaluar se planteó desde el inicio del proceso de evaluación con el objetivo de que pudieran realizar aportaciones sobre los aspectos relevantes para ellos. Se hizo una llamada a la participación a las grandes federaciones que reúnen a la mayoría de las asociaciones de pacientes. Concretamente a la Plataforma de Pacientes y al Foro Español de Pacientes. Además, se

contactó con asociaciones de pacientes relacionadas directamente con la tecnología a evaluar o el problema de salud, como la Asociación Española contra la Meningitis (AEM) que respondió a nuestra solicitud y designó representante que fue incluida como paciente experta colaboradora en el equipo de trabajo.

III.5.2. Participación de profesionales sanitarios

Complementariamente, se difundió el propósito de realizar este informe entre las sociedades científicas cuya actividad profesional tuviera relación con la tecnología a evaluar o el problema de salud, así como a la Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas. Los responsables de la elaboración de este informe invitaron a participar a las siguientes sociedades científicas profesionales: Asociación Española de Pediatría (AEP), Asociación Española de Vacunología (AEV), Sociedad Española de Atención Primaria (SEMERGEN), Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), Asociación Nacional de Enfermería y Vacunas (ANENVAC) y Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG).

Adicionalmente, mediante una revisión informal de publicaciones científicas indexadas relacionadas con el tema, se buscó a expertos en el problema de salud y/o la tecnología a evaluar en nuestro país para invitarles a participar en la elaboración del informe.

Tanto los profesionales propuestos por las distintas sociedades científicas como los localizados con trayectoria científica en el área fueron incluidos como expertos colaboradores en el equipo de trabajo y se les invitó a revisar el protocolo, a aportar información adicional, a clasificar la importancia de las medidas de resultado y, finalmente, a revisar el informe antes de su publicación.

III.5.3. Participación de la industria

La comunicación de la realización de este informe también se difundió hacia la industria, a través de las asociaciones empresariales que integran a las empresas de tecnologías sanitarias (FENIN). Además, se contactó directamente con las industrias farmacéuticas comercializadoras de vacunas frente a MenACWY en España: GlaxoSmithKline, Pfizer y Sanofi Pasteur. En los estadios iniciales del proceso evaluativo, las empresas pudieron realizar una comprobación de datos del protocolo y aportar

información adicional de interés. Posteriormente, pudieron realizar la revisión del informe final y efectuar alegaciones al mismo.

III.6. Estimación fecha de actualización del informe

En el marco actual del funcionamiento de RedETS, la fecha de actualización de cada informe de ETS se establece ocasionalmente y de forma individualizada a partir de la valoración conjunta entre las agencias evaluadoras, que proponen una fecha razonable de forma procedimentalmente no establecida aún; y la Secretaría de RedETS, que señala el grado de necesidad/prioridad política. Este informe de RedETS propone una posible fecha de actualización, a partir de la consideración de criterios específicos; lo que permite una aproximación transparente y reproducible. Este ejercicio es especialmente relevante cuando, haciendo uso de la terminología GRADE, las conclusiones no permiten elaborar una recomendación, por requerirse de investigación adicional (recomendación para el uso únicamente en investigación); o la recomendación propuesta no es fuerte, independientemente de que su sentido sea favorable o desfavorable.

Los criterios concretos que, en este informe, serán utilizados por el equipo evaluador para proponer una fecha de actualización pertinente, incluyen el ritmo de publicaciones observado durante los últimos años del período revisado y las fechas de publicación anunciadas por los posibles estudios en curso (Anexo 2. Estimación fecha de actualización de informes RedETS). Otros criterios complementarios, más difícilmente predecibles, y que quedan fuera del ámbito de actuaciones del evaluador, incluyen: 1) los cambios en los precios de las tecnologías o en los costes operativos, a propósito de cambios organizativos mediados por las TICs o por la reorganización funcional, que obligarían a actualizar tanto el análisis coste-efectividad, como los impactos presupuestario y organizativo; 2) cambios en la situación epidemiológica, expresados por las variaciones en la prevalencia o mortalidad, que impactarían en los costes tanto por incrementar el número de usuarios como la utilización más intensa de los recursos sanitarios; además de 3) los posibles cambios en las indicaciones clínicas.

IV. Resultados

IV.1 Revisión sistemática del coste-efectividad

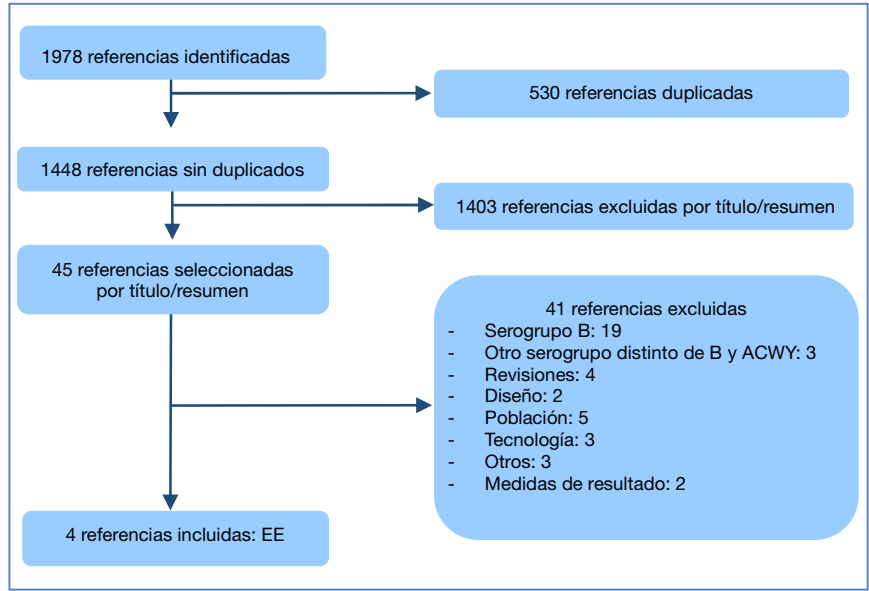
IV.1.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda en las bases de datos electrónicas identificó 1448 referencias una vez eliminados duplicados (Tabla 12).

Tabla 12. Resultados de la búsqueda bibliográfica de estudios					
Base de datos	Plataforma de acceso	Periodo buscado	Fecha de acceso	Nº de resultados	
				Revisiones sistemáticas	Evaluaciones económicas
MEDLINE	Ovid	1946-2022	7/4/22	151	285
EMBASE	Elsevier	1974-2022	7/4/22	302	519
WOS	Clarivate Analytics	1900-2022	7/4/22	528	193
TOTAL				981	997
Suma totales				1978	
Duplicados				530	
TOTAL sin duplicados				1448	

La Figura 3 muestra el proceso de selección de estudios. A partir de la lectura de títulos y resúmenes se seleccionaron 45 referencias para su lectura a texto completo. De estos 45 estudios, 41 fueron excluidos por distintos motivos (véase Anexo 3. Lista de estudios excluidos de la revisión sistemática). Un número importante había sido preseleccionado como potencial evaluación económica de la vacuna frente al serogrupo B y por tanto es excluido de la presente revisión. Se pueden consultar los resultados para el serogrupo B en el informe de ETS sobre este serogrupo elaborado en paralelo al presente informe [46].

Figura 3. Proceso de selección de estudios



IV.1.2. Características de los estudios incluidos

Se incluyeron un total de 4 estudios, publicados entre 2005 y 2017 en EEUU, Canadá y Países Bajos [63–66] que realizan análisis coste-utilidad de la vacunación frente a MenACWY en la infancia en comparación con diferentes estrategias de vacunación (Tabla 13). El estudio de Delea et al 2017 [64] evalúa la vacuna Menactra® frente a MenACWY y está financiado por la compañía productora de la vacuna (Sanofi Pasteur). El estudio de Hepkema et al 2013 [65] evalúa la vacuna Nimenrix® y también está financiado por la industria productora (GlaxoSmithKline). Por otro lado, los dos estudios que no especifican o no evalúan en términos de coste-efectividad una vacuna concreta frente a MenACWY están promovidos por entes independientes con financiación pública [66] o sin financiación [63].

Desde el punto de vista metodológico, en general todos los estudios son de calidad aceptable (véase Anexo 4. Calidad metodológica de las evaluaciones económicas valorada con los criterios de Drummond et al.). Un aspecto a tener en cuenta desde este punto de vista es que todos los estudios incluidos asumen la misma efectividad para la vacuna frente a

MenC y MenACWY en población infantil y lactante por ausencia de datos sobre la eficacia o efectividad de la vacuna MenACWY en ese grupo de población en el momento de realización de los estudios.

Por otro lado, los estudios de Hepkema et al 2013 [65] y Delea et al 2017 [64], a pesar de realizar un análisis incremental de costes y consecuencias de las alternativas en comparación, no ordenan previamente las alternativas en función del coste antes de la comparación, por lo que se ha penalizado este apartado en la calidad metodológica (Anexo 4. Calidad metodológica de las evaluaciones económicas valorada con los criterios de Drummond et al.).

Las principales características de los estudios pueden consultarse en la Tabla 13. Todos los estudios incluyen los costes debidos a la fase aguda de la enfermedad, los costes asociados a las secuelas a largo plazo y los costes indirectos debidos a la enfermedad. Todos los estudios incluyen la perspectiva social en sus análisis y De Wals et al [66] además, informa de los resultados de manera separada según la perspectiva sanitaria y social. Además, todos utilizan AVAC como medida de resultado principal y los estudios de Shepard et al [63] y Delea et al [64] informan de casos y muertes evitadas y utilizan horizontes temporales adecuados (entre 20 y 100 años). El estudio de De Wals et al [66] no informa de manera separada de los AVAC de cada alternativa en comparación, pero sí de las RCEI finales.

El estudio de Hepkema et al 2013 [65] compara una estrategia de vacunación frente a MenACWY a los 14 meses de edad, una estrategia de vacunación frente a MenACWY a los 14 meses y a los 12 años de edad, y ambas estrategias las compara con una estrategia de vacunación frente a MenC a los 14 meses; que es la situación actual del país (en el momento de elaboración del estudio). Sin embargo, no compara con la estrategia de no vacunación. A pesar de realizar un modelo de carácter estático tipo árbol de decisión, los autores incluyen un posible efecto indirecto de la vacunación disminuyendo la incidencia de casos de meningococo en la cohorte de vacunados; de manera similar lo hace el estudio De Wals et al 2017 [66]. El estudio de Delea et al [64], que emplea un modelo estático tipo Markov en su análisis, incluye también un posible efecto indirecto de la vacunación mediante una adaptación matemática a un modelo de transmisión dinámica multiplicando la tasa de infectados por un factor escalar que depende del porcentaje de personas vacunadas, la efectividad de la vacuna y el número de personas en cada grupo de edad [64]. Este factor, posteriormente se calibra y valida con un modelo dinámico desarrollado para Canadá en 2007 mediante el que se evaluó la vacunación frente a MenACWY en adolescentes [67].

Tabla 13. Características de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática

Estudio	País	Intervenciones comparadas	Modelo	Horizonte temporal/Descuento	Perspectiva	Medida de resultado	Análisis de sensibilidad	Financiación/Conflicto de interés
Shepard 2005	EEUU	1) Vacunación MenACWY adolescentes (1 dosis a los 11 años) 2) Vacunación MenACWY niños/niñas (1 dosis a los 12 meses) 3) Vacunación MenACWY lactantes (3 dosis a los 2, 4 y 6 meses) No vacunación	Simulación de cohortes	22 años/3% a costes y efectos	Social	Casos y muertes evitadas, AVG y AVAC	Determinístico, por escenarios y probabilístico	Sin financiación/Los autores declaran no tener conflicto de interés.
Hepkema 2013	Países Bajos	1) Vacunación MenACWY a 14 meses 2) Vacunación MenACWY a 14 meses + MenACWY a 12 años 3) Vacunación MenC a 14 meses	Árbol de decisión*	99 años/4% a costes y 1.5% a efectos	Social	AVAC	Determinístico, por escenarios y probabilístico	Financiado por GSK/Un autor es empleado de GSK y otros han recibido honorarios de GSK y otras industrias interesadas
Delea 2017	Canadá	1) Vacunación MenC a 12 meses + MenC a 13 años 2) Vacunación MenC a 12 meses + MenACWY a 13 años 3) Vacunación MenACWY a 12 meses + MenACWY a 13 años	Markov*	100 años/5% a costes y efectos	Social	Casos y muertes evitadas, AVG y AVAC	Determinístico y probabilístico	Financiado por Sanofi Pasteur/tres autores son empleados de Sanofi y dos de PAI, consultora que recibió la financiación para el estudio.
De Wals 2017	Canadá	1) MenC a 12 meses + MenC a adolescentes 2) MenC a 12 meses + MenACWY a adolescentes 3) MenACWY a 12 meses + MenACWY a adolescentes	Estático comparativo*	Toda la vida/3% a costes y efectos	Social y sanitaria	AVAC	Determinístico y probabilístico	Financiado por el Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales de Quebec/un autor declara haber recibido honorarios de GSK

*Se incluye el efecto indirecto de la vacunación; ACE: Análisis coste-efectividad; ACU: Análisis coste-utilidad; AVAC: Año de vida ajustado por calidad; AVAD: Año de vida ajustado por discapacidad; AVG: Año de vida ganado; GSK: GlaxoSmithKline; NHS: National Health Service; PAI: Policy Analysis Inc.; PIB: Producto interior bruto; SNS: Sistema Nacional de Salud

IV.1.3. Resultados de los estudios incluidos

El resumen de los principales resultados de coste-efectividad de los estudios incluidos se muestra en la tabla 14. Los resultados del estudio de Shepard et al 2005 [63] muestran que las estrategias de vacunación frente a MenACWY, tanto en adolescentes, en población infantil de 12 meses, y en lactantes menores de 6 meses, evitan casos de meningococo y muertes asociadas frente a la no vacunación. En comparación con la estrategia de vacunación en adolescentes, la vacunación en niños/niñas y lactantes evitan más casos y similar número de muertes según los resultados del estudio. En cuanto a los resultados de coste-efectividad, el estudio muestra unas RCEI por encima de los 100 000 \$/AVAC al comparar la vacunación frente a la no vacunación para cualquier grupo de población analizado (tabla 14). Aunque los autores no informan sobre el umbral de CE empleado, es habitual en EEUU utilizar un umbral de entre 50 000 y 100 000 \$/AVAC, por lo que ninguna de las estrategias resultaría ser alternativas coste-efectivas desde la perspectiva social. De hecho, los autobres concluyen que la vacunación rutinaria frente a MenACWY en población adolescente, infantil y lactante reduciría la carga de la enfermedad en las cohortes vacunadas, pero a un coste social neto relativamente alto. Tal y como se observa en la tabla 14, la RCEI más alta (271 000 \$/AVAC) se obtiene al comparar la vacunación en lactantes menores de 6 meses frente a la no vacunación.

El estudio holandés de Hepkema et al [65] obtiene que al comparar la vacunación rutinaria frente a MenACWY a los 14 meses, con la vacunación rutinaria frente a MenC en el mismo grupo poblacional, se ahorran costes desde la perspectiva social. En el estudio no se compara frente a la no vacunación por lo que no se puede concluir si la implantación de estas estrategias de vacunación serían coste-efectivas para el sistema. Por otro lado, tal y como se muestra en la tabla 14, las RCEI de la vacunación frente a MenACWY a los 14 meses, incluyendo la vacunación en adolescentes a los 12 años, se encuentran por encima de los 190 000 €/AVAC, tanto si se tiene en cuenta la inmunidad de grupo como si no.

El estudio de Delea et al [64] asume que el precio de las vacunas, tanto frente a MenACWY, como frente a MenC, disminuye a lo largo del tiempo en base a una proyección decreciente del precio en un 15.6% para la vacuna frente a MenACWY y un 10% para la vacuna frente a MenC. Con este supuesto, el estudio sugiere que, si se mantienen las tendencias históricas en los precios de las vacunas en Canadá, el uso de la vacuna

frente a MenACWY en sustitución de MenC en adolescentes, puede ser una alternativa rentable para el país. Al igual que ocurre con el estudio holandés [65], este estudio no compara ninguna de las alternativas evaluadas con la no vacunación por lo que no se puede asegurar que la implementación de estrategias de vacunación frente a EMI sean estrategias coste-efectivas.

Por último, el estudio canadiense de De Wals et al [66] muestra los resultados según dos supuestos de baja y alta incidencia (en el caso base, se asume un escenario de baja incidencia según la realidad actual del país) (tabla 14). En el escenario del caso base de baja incidencia (0.08/100 000 habitantes), los autores encuentran que reemplazar la vacunación frente a MenC por la vacunación frente a MenACWY arrojaría unos RCEI que van desde los 223 000 \$/AVAC, desde la perspectiva social, teniendo en cuenta un 100% de inmunidad de grupo; hasta los 338 000 \$/AVAC, desde la perspectiva sanitaria, teniendo en cuenta un 50% de inmunidad de grupo (tabla 14). Al considerar un escenario en el que la incidencia de la enfermedad aumentara a 0.28/100 000 habitantes, las RCEI de la vacunación frente a MenACWY versus la vacunación frente a MenC irían desde los 36 000 \$/AVAC hasta los 72 000 \$/AVAC, obteniendo escenarios en donde la vacunación frente a MenACWY en población infantil y adolescente sería coste-efectiva frente a la vacunación frente a MenC en estos dos grupos poblacionales (tabla 14). Con estos resultados, los autores concluyen que, en base a las condiciones epidemiológicas de Canadá, los beneficios de la vacunación frente a MenACWY en la reducción de la carga de la enfermedad serían bajos a un coste elevado. Los autores añaden que modificar la vacunación frente a MenC y sustituirla por la vacunación frente a MenACWY sería económicamente más atractivo con una tasa de incidencia mucho más alta o con un precio de la vacuna reducido asumiendo un efecto de rebaño de moderado a alto [66].

Tabla 14. Resultados de las evaluaciones económicas

Estudio	Perspectiva	Estrategia de vacunación ^a	RCEI, unidades monetarias por AVAC	Moneda y año	Umbral CE
Shepard 2005	Social	MenACWY adolescentes	138 000 \$/AVAC	\$ ^b de 2003	NI
		MenACWY niños/niñas	105 000 \$/AVAC		
		MenACWY lactantes	271 000 \$/AVAC		
Hepkema 2013	Social (sin inmunidad de grupo)	MenACWY 14 meses vs MenC 14 meses	Coste-ahorrador	€ de 2011	50 000 €
		MenACWY 14 meses + MenACWY 12 años vs MenC 14 meses	367 978 €/AVAC		
		MenACWY 14 meses vs MenACWY 14 meses + MenACWY 12 años	518 405 €/AVAC		
	Social (con inmunidad de grupo frente a AWY)	MenACWY 14 meses + MenACWY 12 años vs MenC 14 meses	190 073 €/AVAC		
		MenACWY 14 meses + MenACWY 12 años vs MenACWY 14 meses	267 157 €/AVAC		
Delea 2017	Social	MenC 12 meses + MenACWY 13 años vs MenC 12 meses + 13 años	Dominante	\$ ^c de 2014	168 000 \$ ^d
		MenACWY 12 meses + 13 años vs MenC 12 meses + 13 años	46 534 \$/AVAC		
		MenACWY 12 meses + 13 años vs MenC 12 meses + MenACWY 13 años	111 286 \$/AVAC		
De Wals 2017	Social (baja incidencia)	MenACWY 12 meses + adolescentes vs MenC 12 meses + adolescentes: 50% inmunidad de grupo	330 000 \$/AVAC	\$ ^c de 2015	45 000 \$
		MenACWY 12 meses + adolescentes vs MenC 12 meses + adolescentes: 100% inmunidad de grupo	223 000 \$/AVAC		

Tabla 14. Resultados de las evaluaciones económicas

Estudio	Perspectiva	Estrategia de vacunación ^a	RCEI, unidades monetarias por AVAC	Moneda y año	Umbral CE
	Social (alta incidencia)	MenACWY 12 meses + adolescentes vs MenC 12 meses + adolescentes: 50% inmunidad de grupo	64 000 \$/AVAC		
		MenACWY 12 meses + adolescentes vs MenC 12 meses + adolescentes: 100% inmunidad de grupo	36 000 \$/AVAC		
	Sanitaria (baja incidencia)	MenACWY 12 meses + adolescentes vs MenC 12 meses + adolescentes: 50% inmunidad de grupo	338 000 \$/AVAC		
		MenACWY 12 meses + adolescentes vs MenC 12 meses + adolescentes: 100% inmunidad de grupo	230 000 \$/AVAC		
	Sanitaria (alta incidencia)	MenACWY 12 meses + adolescentes vs MenC 12 meses + adolescentes: 50% inmunidad de grupo	72 000 \$/AVAC		
		MenACWY 12 meses + adolescentes vs MenC 12 meses + adolescentes: 100% inmunidad de grupo	43 000 \$/AVAC		

^a: Si no se indica lo contrario, se muestran los resultados frente a la no vacunación; ^b: dólares americanos; ^c: dólares canadienses; ^d: correspondiente a 3 veces el producto interior bruto; AVAC: Año de vida ajustado por calidad; AVAD: Año de vida ajustado por discapacidad; CE: Coste-efectividad; CPP: Costes por pérdida de productividad; NI: No informado; NHS: *National Health Service*; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental.

IV.2 Análisis económico

IV.2.1. Resultados del caso base

La Tabla 14 presenta los resultados del análisis coste-efectividad en el caso base para una cohorte de 300 000 infantes de hasta 1 año de edad (desde la perspectiva del SNS y desde la perspectiva social). Los resultados muestran que el coste promedio por individuo para la estrategia de vacunar frente a MenACWY y vacunar frente a MenC, es de 77.92 € y 43.76 € respectivamente, desde la perspectiva del SNS. Los AVAC promedio son ligeramente más elevados con la estrategia de vacunar frente a MenACWY. Sin embargo, esta pequeña diferencia en AVAC entre alternativas hace que la vacunación frente a MenACWY no sea una intervención coste-efectiva desde la perspectiva del SNS (RCEI > 25.000 €/AVAC) considerando la incidencia actual de la enfermedad en nuestro país. Estas conclusiones se mantienen al considerar la perspectiva social (Tabla 14).

Tabla 14. Resultados del análisis coste-efectividad en el caso base			
Perspectiva del SNS			
	Coste	AVAC	RCEI
Vacunación MenACWY	77.92 €	28.76764	
Vacunación MenC	43.76 €	28.76759	
MenACWY vs MenC	34.15 €	0.00005	752 504.05 €
Perspectiva social			
	Coste	AVAC	RCEI
Vacunación MenACWY	78.91 €	28.76764	
Vacunación MenC	45.20 €	28.76759	
MenACWY vs MenC	33.71 €	0.00005	742 665.97 €/AVAC
AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; vs: versus			

IV.2.2. Resultados del análisis de sensibilidad

Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico (Tabla 15) van en la línea de los resultados estimados en el caso base, obteniéndose una RCEI extremadamente alta y muy por encima del umbral de coste-efectividad.

Tabla 15. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico			
	Coste [IC 95%]	AVAC [IC 95%]	RCEI
Vacunación MenACWY	72.82 € [63.63 €; 81.47 €]	29.218756 [25.21755; 30.07392]	
Vacunación MenC	41.14 € [35.48 €; 46.74 €]	29.21874 [25.21755; 30.07392]	
MenACWY vs MenC	31.48 € [58.60 €; 76.70 €]	0.00002 [-0.00005; 0.00017]	1 675 539 €/AVAC [163 333; Dominada]
AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; IC: Intervalo de confianza			

Al representar las soluciones simuladas mediante el método de Montecarlo en el plano coste-efectividad incremental (Figura 4), se observa que al comparar la vacunación frente a MenACWY con la vacunación frente a MenC, todas las simulaciones se sitúan por encima del umbral de 25 000€, y, por lo tanto, la vacunación frente a MenACWY no sería una alternativa coste-efectiva.

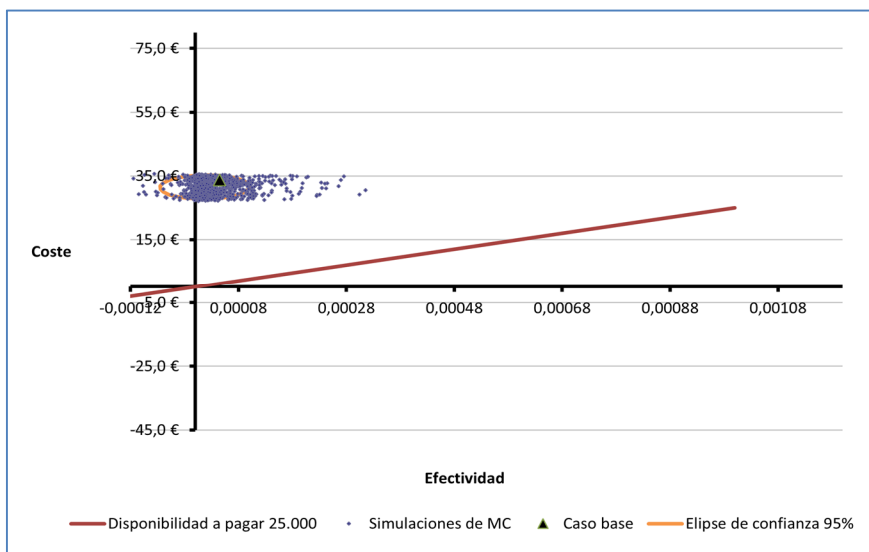


Figura 4. Plano coste-efectividad incremental

La curva de aceptabilidad muestra que sólo para disposiciones a pagar superiores a los 180 000 €/AVAC, la probabilidad de que la vacunación frente a MenC sea una alternativa coste-efectiva desde la perspectiva del SNS se situaría en torno al 50% (Figura 5).

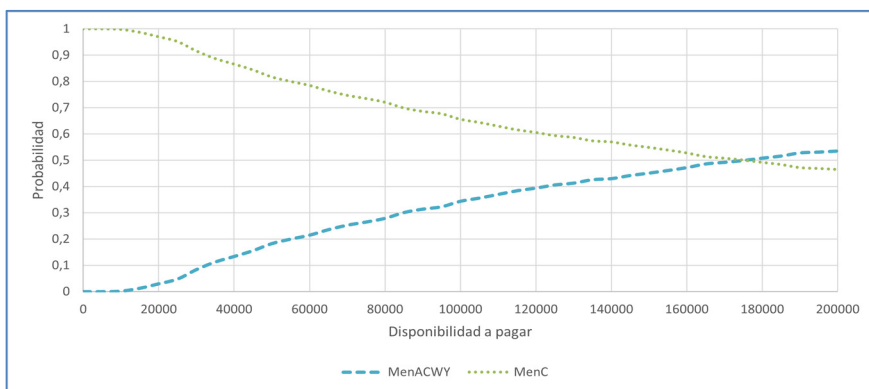


Figura 5. Curva de aceptabilidad del coste-efectividad de las estrategias de vacunación

IV.2.2.1. Análisis de sensibilidad por escenarios

La Tabla 16 muestra los resultados para los escenarios en los que se obtienen los mejores resultados de coste-efectividad en el análisis de sensibilidad. Tal y como se observa, variaciones en la incidencia de la enfermedad y en el precio de vacuna frente a MenACWY tienen un efecto significativo sobre los resultados de coste-efectividad. La tasa de descuento considerada, así como el número de dosis también tienen un efecto significativo sobre los resultados de la evaluación económica.

Al no descontar los costes y efectos, la RCEI disminuye (sin llegar a traspasar el umbral de coste-efectividad de los 25 000 €/AVAC) aunque sigue yendo en contra del coste-efectividad de la estrategia de vacunación frente a MenACWY.

Merece la pena destacar que, con la incidencia de EMI por cualquier serogrupo actual en nuestro país, si la vacuna frente a MenACWY redujera su precio hasta los 15.20 €/dosis, la vacunación frente a MenACWY sería una alternativa coste-efectiva en comparación con la vacunación frente a MenC (RCEI: 23 816.31 €/AVAC). Por otro lado, al aumentar el número de casos notificados de EMI por cualquier serogrupo por 5 y considerando un precio por dosis de 17.50 € para la vacunación frente a MenACWY, una estrategia de vacunación sistemática con esta vacuna sería una alternativa coste-efectiva desde la perspectiva del SNS obteniendo una RCEI de 23 923.78 €/AVAC (Tabla 16). Si se considerara la aplicación de una única dosis de la vacuna frente a MenACWY, se obtendría que esta alternativa sería dominante (menos costosa y más efectiva) frente a dos dosis de la vacuna frente a MenC.

Tabla 16. Resultados de los análisis por escenarios			
	Incremental		
Escenario	Coste	AVAC	RCEI (€/AVAC)
Caso base	34.15 €	0.00005	752 504.05
ESCENARIO 1: Tasa de descuento para costes y efectos: 0%	34.15 €	0.00012	276 747.08
ESCENARIO 2: Precio vacuna MenACWY: 15.20 €/dosis	1.08 €	0.00005	23 816.31
ESCENARIO 3: Aumento de los casos notificados de EMI por cualquier serogrupo: x5	34.17 €	0.00023	147 471.43 €

Tabla 16. Resultados de los análisis por escenarios			
	Incremental		
Escenario	Coste	AVAC	RCEI (€/AVAC)
Caso base	34.15 €	0.00005	752 504.05
ESCENARIO 4: Aumento de los casos notificados de EMI por cualquier serogrupo: x5 Efectividad vacuna MenACWY: 100% Efectividad vacuna MenC: 95%	34.05 €	0.0003	114 371.02
ESCENARIO 5: Aumento de los casos notificados de EMI por cualquier serogrupo: x5 Precio vacuna MenACWY: 17.50 €/dosis	5.54 €	0.00023	23 923.78
ESCENARIO 6: Dosis vacuna MenACWY: 1 Dosis vacuna MenC: 2	-2.87 €	0.00004	Dominante
ESCENARIO 7: Dosis vacuna MenACWY: 1 Dosis vacuna MenC: 1	16.89 €	0.00005	372 181.28
AVAC: Años de vida ajustado por calidad; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental			

IV.2.3. Resultados del análisis de impacto presupuestario

La Tabla 17 muestra las proyecciones de población de 12 meses por CCAA y a nivel nacional estimadas por el INE y empleadas en la estimación del AIP. En la Tabla 18 se muestran los resultados de la estimación del impacto presupuestario a 5 años de la implantación de una estrategia de vacunación sistemática frente a MenACWY en población infantil de 12 meses (nuevo escenario) en sustitución de la vacunación frente a MenC (escenario actual). Tal y como se observa, dada la baja incidencia actual de la enfermedad y el precio de la vacuna, el coste de los casos de MenACWY evitados por la vacuna, tanto leves como graves, no supera el de la vacunación sistemática a toda la población infantil. Por

tanto, la implantación de una estrategia de vacunación sistemática frente a MenACWY podría suponer un gasto para el SNS que podría alcanzar los 11 767 217 € al quinto año de su introducción en todo el territorio nacional. Esta estimación asume que no se produce un coste extra por la administración de la vacuna infantil dado que se aplicaría dentro de las revisiones de salud pediátricas rutinarias.

Tabla 17. Proyecciones población menor de 12 meses por CCAA

CC.AA.	2022	2023	2024	2025	2026
Andalucía	65 509	65 197	65 344	65 620	66 017
Aragón	9 481	9 471	9 529	9 620	9 740
Principado de Asturias	4 800	4 663	4 559	4 478	4 417
Illes Balears	9 560	9 583	9 748	9 930	10 125
Canarias	12 726	12 724	12 840	12 981	13 145
Cantabria	3 268	3 228	3 175	3 137	3 114
Castilla y León	13 146	12 904	12 768	12 679	12 632
Castilla - La Mancha	14 643	14 538	14 556	14 619	14 721
Cataluña	57 702	57 920	58 887	60 043	61 338
Comunitat Valenciana	35 778	35 961	36 348	36 847	37 434
Extremadura	7 257	7 174	7 122	7 076	7 038
Galicia	14 819	14 523	14 336	14 204	14 118
Comunidad de Madrid	51 249	51 252	51 707	52 321	53 042
Región de Murcia	13 814	13 881	14 119	14 394	14 699
Comunidad Floral del Navarra	5 132	5 167	5 219	5 296	5 394
País Vasco	14 287	14 174	14 166	14 229	14 354
La Rioja	2 185	2 187	2 196	2 214	2 237
Ceuta	707	699	694	691	689
Melilla	933	910	908	910	915
Total España	336 996	336 156	338 220	341 288	345 170

Tabla 18. Impacto presupuestario a 5 años de la vacunación frente a MenACWY en sustitución de la vacunación frente a MenC

CC.AA.	2022	2023	2024	2025	2026
Andalucía	2 233 271 €	2 222 638 €	2 227 638 €	2 237 053 €	2 250 602 €
Aragón	323 217 €	322 861 €	324 843 €	327 941 €	332 032 €
Principado de Asturias	163 637 €	158 973 €	155 433 €	152 658 €	150 588 €
Illes Balears	325 911 €	326 697 €	332 309 €	338 532 €	345 175 €
Canarias	433 843 €	433 769 €	437 735 €	442 525 €	448 111 €
Cantabria	111 410 €	110 045 €	108 232 €	106 948 €	106 169 €
Castilla y León	448 161 €	439 899 €	435 271 €	432 245 €	430 654 €
Castilla - La Mancha	499 195 €	495 615 €	496 222 €	498 384 €	501 853 €
Cataluña	1 967 122 €	1 974 569 €	2 007 528 €	2 046 924 €	2 091 071 €
Comunitat Valenciana	1 219 710 €	1 225 955 €	1 239 156 €	1 256 138 €	1 276 176 €
Extremadura	247 399 €	244 570 €	242 785 €	241 243 €	239 937 €
Galicia	505 195 €	495 121 €	488 729 €	484 215 €	481 290 €
Comunidad de Madrid	1 747 133 €	1 747 228 €	1 762 754 €	1 783 691 €	1 808 271 €
Región de Murcia	470 934 €	473 224 €	481 343 €	490 691 €	501 097 €
Comunidad Floral del Navarra	174 955 €	176 165 €	177 929 €	180 556 €	183 893 €
País Vasco	487 059 €	483 197 €	482 923 €	485 086 €	489 338 €
La Rioja	74 489 €	74 562 €	74 853 €	75 465 €	76 278 €
Ceuta	24 102 €	23 825 €	23 642 €	23 541 €	23 489 €
Melilla	31 807 €	31 011 €	30 940 €	31 028 €	31 192 €
Total España	11 488 550 €	11 459 925 €	11 530 267 €	11 634 866 €	11 767 217 €

IV.3. Aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales

IV.3.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

Tras aplicar las estrategias de búsqueda en las bases de datos electrónicas, se localizaron 1087 referencias bibliográficas, que quedaron reducidas a 671 referencias una vez eliminados los duplicados (Tabla 19).

Tabla 19. Resultados de la búsqueda bibliográfica sobre aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales				
Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha inicial	Fecha de acceso	Nº de resultados
MEDLINE	Ovid	1946	02/06/2022	283
EMBASE	Elsevier	1974	03/06/2022	450
WOS	Clarivate Analytics	1900	03/06/2022	354
TOTAL				1087
Duplicados				416
TOTAL sin duplicados				671

Tras la revisión de títulos y resúmenes quedaron un total de 21 referencias. Después de la revisión a texto completo, se eliminaron 10 referencias, porque no trataban aspectos relacionados con las secuelas de la enfermedad a largo plazo, la calidad de vida o equidad, relevantes para este informe; y otras 2 por no centrarse en la población de interés. Además, fueron excluidas otras 5 por el tipo de diseño.

Una vez cerrado el plazo establecido para que los agentes de interés relacionados con la vacunación frente a MenACWY aportaran información adicional, la industria aportó una serie de estudios adicionales que fueron revisados por el grupo de autores del presente informe. Una vez revisada la información aportada, se decidió incluir un estudio adicional al análisis sobre aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales dado que cumplía con los criterios de inclusión establecidos. Finalmente, por tanto, 5 estudios fueron seleccionados e incluidos para realizar la extracción de datos de los cuales 1 incluye resultados de vacunación frente a MenACWY exclusivamente [68], 3 frente a MenACWY y MenB [69–71] y 1 referido a la EMI de manera general [22]. Cuando ha sido posible, se han presentado separadamente los resultados de la

vacunación frente a cada serogrupo de manera específica. Las principales características de estos estudios se describen en la Tabla 20.

Tabla 20. Características de los estudios incluidos sobre aspectos éticos, de pacientes, legales y organizacionales

1er autor, año, país	Objetivo	Diseño	Población	Principales hallazgos	Conflictos de interés
Bauwens, 2021 Reino Unido	Evaluar la puntualidad de las vacunas pediátricas de rutina de acuerdo con el programa de vacunación pública (NHS) y explorar los factores potenciales de su cumplimiento.	Estudio de cohorte que analiza base de datos electrónica de registros médicos de atención primaria nacional	Todos los niños/niñas que tenían entre 0 y 18 años durante el período de estudio del 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2018 y recibieron una vacuna pediátrica de rutina	<u>MenACWY</u> : 13% de los niños/niñas recibieron la vacuna antes de la edad prevista de 14 años, mientras que el 81% la recibió más de 2 meses después de cumplir 14 años. Los niños/niñas tenían una probabilidad ligeramente mayor de recibir la vacuna dentro de los 2 meses siguientes a la edad recomendada que las niñas (OR: 1,2).	Los autores no declaran conflictos de interés
Brennan 2021, Irlanda del Norte, Reino Unido	Examinar la correlación entre cobertura de vacuna de meningococo (MenACWY, Hib/MenC y 4CMenB) y exclusión social.	Estudio observacional. Análisis de regresión de datos de cobertura de vacunación con medidas de exclusión	No se describe	Los autores encuentran una clara correlación entre algunas medidas de exclusión educativa como el absentismo y la cobertura vacunal en todas las vacunas analizadas	Los autores declaran no tener conflictos de interés.
Cheng 2019 Estados Unidos	Analizar integralmente la finalización de la vacunación MenACWY en adolescentes y observar los	Estudio de cohorte. Análisis de base de datos NIS-Teen de 2011–2016.	22.928 adolescentes de 17 años de edad (10878 mujeres y 12050 hombres)	Las tasas promedio de finalización de la vacuna MenACWY (23,2 %) y cumplimiento (12,1 %) durante el período de estudio fueron subóptima y variada entre los estados. Los determinantes demográficos a nivel individual (ingresos familiares, raza/etnicidad) se asociaron con la finalización y el cumplimiento de la vacunación.	CS Hoge y P Novy son empleados de GlaxoSmithKline. WY Cheng, R Chang, C O'Connor y MS Duh son empleados de Analysis Group Inc., que ha recibido

Tabla 20. Características de los estudios incluidos sobre aspectos éticos, de pacientes, legales y organizacionales						
1er autor, año, país	Objetivo	Diseño	Población	Principales hallazgos	Conflictos de interés	
	determinantes interestatales de vacunación.			Las características clínicas y del dispensador también fueron importantes determinantes de la finalización de la dosis primaria y de refuerzo.	fondos de investigación de Glaxo mithKline.	
Olbrich 2018 No Aplica	Describir las secuelas y CdV a largo plazo de la enfermedad meningocócica invasiva <i>Neisseria meningitidis</i> en países de altos ingresos	RS	Personas de todas las edades que hayan pasado enfermedad meningocócica invasiva <i>Neisseria meningitidis</i> que viven en países de altos ingresos	31 estudios incluidos de los cuales 27 (N=6872) son estudios observacionales. Se identifica un amplio espectro de secuelas físicas (de hasta el 55% de los niños/niñas y 18% de los adolescentes) neurológicas (pérdidas auditivas hasta 19% en bebés, 13% en niños/niñas y 3% en adolescentes) o psicológicas (ansiedad, dificultades de aprendizaje y de comportamiento). La CdV** era peor para aquellos con secuelas cognitivas o comportamentales e impactaron a corto y largo plazo en los afectados y en sus padres/cuidadores.	Este estudio fue financiado por GlaxoSmithKline Biologicals SA	
Shen 2022*	Mapear las secuelas de la EMI (manifestación, gravedad y duración) para proporcionar un enfoque sistemático del impacto clínico de las para las EE	RS de EO	Niños/niñas y adultos/adultas supervivientes de EMI de todas las edades de 22 países de altos ingresos	66 EO, de los cuales 26 estudios están incluidos en la RRSS de Olbrich et al. 2018. Los EO tuvieron una duración del seguimiento desde la hospitalización inicial hasta 30 años después del diagnóstico. Los estudios con seguimiento prolongado reportan 92% de secuelas físicas o neurológicas: pérdida de audición, convulsiones y cicatrices en la piel en todos los grupos de edad, mientras que el 30% informaron secuelas psicológicas y/o conductuales en lactantes y niños/niñas pequeños/as de 0 a 4 años, en estudios con seguimientos de 2 a 5 años.	El estudio fue financiado por GlaxoSmithKline Biologicals SA (Rixensart Bélgica) y participó en todas las etapas de la realización del mismo, incluido el análisis de los datos.	
CdV: calidad de vida; EE: Evaluación económica; EO: Estudios observacionales; HUI-3: Health Utility Index, herramienta de evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud que evalúa la capacidad funcional en lugar del rendimiento para definir el grado en que los déficits en el estado de salud inhiben la función normal en ocho atributos; UCI: Unidad de cuidados intensivos.						
*Estudio aportado por la industria fuera del plazo establecido para aportar información adicional de interés por parte de agentes de interés						

IV.3.2. Carga de la enfermedad y calidad de vida a largo plazo después de la infección de la *N. meningitis* en la población infantil y adolescente

La RS de Olbrich et al. resume 31 estudios e identifica numerosas secuelas físicas, neurológicas y psicológicas de la EMI, aunque también señala que las evidencias disponibles son dispersas en cuanto a las medidas utilizadas y es necesario más información. Sólo cuatro estudios evalúan la carga de la enfermedad o la calidad de vida a largo plazo por serogrupos.

Las secuelas físicas más graves mencionadas en esta RS son las amputaciones. En aquellos niños/niñas o adolescentes que han sufrido versiones severas de la enfermedad y septicemia tratadas en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) las amputaciones pueden llegar hasta el 8% y el 3% respectivamente [22]. Por su parte, las secuelas neurológicas más frecuentes en los estudios fueron la pérdida de audición, convulsiones, problemas cognitivos con consecuencias en el rendimiento académico, déficits motores y discapacidad visual. El porcentaje de personas con pérdida de audición era mayor en los estudios con seguimientos más largos y llegaba hasta el 29% de los bebés afectados, 13% de los niños/niñas, 12% de los adolescentes y 8% de los adultos/adultas en algunos estudios. Dos estudios retrospectivos más amplios mostraron cifras más bajas (7.4% en niños/niñas y 3.3% en adultos en Canadá y 5.6% para el conjunto de la población afectada en Países Bajos). Los problemas de aprendizaje afectaron en mayor medida a los menores que han tenido la enfermedad frente a aquellos que no la han tenido (en Israel 23% vs 12.8%). Un estudio en Reino Unido muestra que después de 12 años de haber tenido EMI a edad temprana, un 85% de los que tuvieron complicaciones y un 90% de los que no las tuvieron (frente a 98% de la población general) acudían a centros educativos convencionales, aunque tenían significativamente mayores necesidades de apoyo escolar. Respecto a las consecuencias psicológicas, éstas fueron, principalmente, ansiedad y dificultades emocionales o de comportamiento. La EMI afecta negativamente a la calidad de vida a corto y largo plazo de pacientes, familiares y cuidadores, incluso muchos años después, con secuelas que afectan a la autoestima y a la salud física, mental y psicosocial. La calidad de vida se ve especialmente afectada para quienes han tenido secuelas cognitivas y de comportamiento [22].

La RS de Shen et al. 2022 [72] incluye 66 estudios observacionales realizados principalmente en los Países Bajos, el Reino Unido y España, que informan secuelas relevantes de la EMI asociada a cualquier serogrupo (no especificado). Del total de los estudios de esta revisión, 26 están incluidos en la RS de Olbrich et al. 2018 [22]. La mayoría de los estudios observacionales incluyeron población infantil y adolescente menores de 18 años (n=38), y en menor medida adultos (n=10) o ambas poblaciones (n=17); un único estudio no especifica el grupo de edad. En conjunto, la duración del seguimiento de los estudios se extendió desde la hospitalización inicial hasta 30 años después del diagnóstico.

La mayor parte de los estudios informaron secuelas físicas o neurológicas (92%), en estudios con seguimiento prolongado (16 a 23 años) que incluyeron pérdida de audición, convulsiones y cicatrices en la piel. Los estudios que informaron secuelas psicológicas y/o conductuales (30%), tuvieron una duración máxima de seguimiento de 2 a 5 años después del diagnóstico, y la mayoría de los datos procedían de casos de EMI que ocurrían en lactantes y niños/niñas de 0 a 4 años.

A partir de la revisión de la literatura, se identificó un rango amplio de posibles secuelas, que fueron mapeadas según grupos de edad y duración de seguimiento. Posteriormente, expertos clínicos convocados para este estudio, seleccionaron y validaron de forma independiente 30 secuelas físicas/neurológicas y 14 psicológicas/ conductuales. La proporción de casos informados para cada secuela se seleccionó de los estudios de mayor calidad. La amplia gama de secuelas de la EMI se capturó de múltiples estudios: 11 estudios informaron secuelas físicas/neurológicas y 5 informaron secuelas psicológicas/conductuales. Algunas secuelas eran más bajas que las expectativas de los expertos (p. ej., cicatrices en la piel, deficiencias/deformidades en las extremidades, otras deficiencias musculoesqueléticas y las no especificadas) o más altas (p. ej., fenómeno de Raynaud, otras y enfermedades vasculares no especificadas e hidrocefalia).

Del mapa integral de secuelas, 18 se consideraron relevantes tanto para la evaluación económica como desde la perspectiva clínica: 14 secuelas físicas/neurológicas incluyeron condición renal, pérdida auditiva unilateral o discapacidad auditiva, desórdenes neurológicos no severos, hipoacusia – moderada bilateral, desórdenes comunicacionales, déficit motor, cicatrización de la piel (con/sin injerto), pérdida auditiva severa/profunda bilateral, convulsiones/epilepsia, otras enfermedades de la piel (por ejemplo, necrosis de la piel, eccema, psoriasis), amputación, trastornos neurológicos graves, retraso mental/coeficiente intelectual bajo, ceguera/discapacidad visual severa y 4 secuelas

psicológicas/conductuales, tales como trastorno por déficit de atención e hiperactividad, ansiedad de separación, ansiedad generalizada y depresión.

En esta revisión no fue posible agrupar datos para alcanzar estimaciones más sólidas de las proporciones de las secuelas debido a la heterogeneidad entre las poblaciones de estudio y los diseños [72]. No obstante, se concluye que la carga completa de las secuelas de la EMI sobre los supervivientes y sus familias puede estar siendo subestimada en las evaluaciones económicas debido tanto a los desafíos de sintetizar la escasa evidencia, como al subregistro de las secuelas psicológicas/conductuales, que suelen manifestarse al cabo de un tiempo prolongado.

IV.3.3. Repercusiones de la modificación del calendario vacunal en distintos grupos sociales y estrategias para evitar las inequidades

Tanto la cobertura como el cumplimiento de los calendarios de vacunación pediátrica son esenciales para garantizar una protección óptima frente a las enfermedades prevenibles por vacunación en las primeras etapas de la vida. Las altas tasas de cobertura pueden sobreestimar la protección cuando el cumplimiento del calendario de inmunización es bajo, es decir, no se administran las vacunas en el momento recomendado. Por lo tanto, el incumplimiento del calendario de inmunización recomendado puede poner en peligro la protección prevista por la vacunación. Las vacunas tardías pueden dejar a un niño/niña vulnerable a enfermedades prevenibles por vacunación durante un período más largo del previsto, mientras que las vacunas recibidas antes o en intervalos más cortos de lo recomendado pueden provocar una respuesta inmunitaria subóptima y una falsa sensación de protección [71]. Algunas razones del incumplimiento de las pautas de vacunación pueden explicarse por factores demográficos y otros determinantes sociales de la salud, además de condiciones individuales. Tres estudios analizan estas relaciones que podrían explicar el retraso en dicho cumplimiento, tales como área de residencia y nivel de privación [67, 68] o la exclusión educativa [69].

El estudio de Bauwens et al. [71], evalúa la puntualidad en el cumplimiento del programa de vacunación pediátrica y adolescente del National Health Service (NHS) del Reino Unido. El programa de inmunización analizado incluye la vacuna frente a MenB y la vacuna frente

a MenACWY y explora los factores potenciales del cumplimiento del esquema de vacunación. Los resultados muestran algunos factores de cumplimiento que pueden estar vinculados con determinantes sociales. El 13% de los niños/niñas recibió la vacuna MenACWY antes de la edad prevista de 14 años y el 81% más de 2 meses después de cumplir los 14 años. Hubo diferencias por sexo, ya que los niños tenían una probabilidad ligeramente mayor de recibir la vacuna dentro de los 2 meses siguientes a la edad recomendada que las niñas (Odds Ratio (OR): 1.2). Otra diferencia identificada en la pauta de vacunación fue de índole geográfico, siendo administrada con menor puntualidad y más temprano en Londres, y con mayor puntualidad en el sur, centro y este de Inglaterra (OR: 2.3 y 2.4).

El estudio de Cheng et al. [68] analiza la finalización de la vacunación de MenACWY en una cohorte de adolescentes de 17 años de edad para observar determinantes interestatales de vacunación en EEUU. Los resultados muestran que las tasas promedio de finalización de la vacuna MenACWY (23,2 %) y cumplimiento (12,1 %) durante el período de estudio fueron subóptimas y variadas entre los estados. A nivel individual, los ingresos familiares y la raza/etnicidad se asociaron con la finalización y el cumplimiento de la vacunación. Asimismo, las características clínicas y del dispensador de vacunas fueron importantes determinantes de la finalización de la dosis primaria y de recuerdo. Se destaca que la mayor frecuencia de visitas a la atención médica en el último año y la realización de un examen de un “niño sano” entre los 11 y los 12 años, podría estar asociada con un aumento de 1.4 a 1.5 veces en la probabilidad de completar la vacuna. De igual modo, una mayor probabilidad de completar la pauta de la vacuna se vio influenciada por las condiciones de salud de alto riesgo y estar al día con otras vacunas para adolescentes.

En lo relativo a determinantes a nivel estatal, la proporción de pediatras por infante se asoció con una mayor probabilidad de completar ambas dosis de vacunas. Asimismo, el uso de una base de datos digitalizados, para registrar las vacunas administradas dentro de cada Estado, podría relacionarse positivamente con la probabilidad de completar y cumplir con la vacunación. La variación en los resultados de la vacunación entre Estados persistió incluso después de ajustar los determinantes significativos a nivel individual y estatal. Por tanto, se concluye que el Estado de residencia se identifica como un determinante importante en la probabilidad de cumplimiento y finalización de la vacunación.

Finalmente, Brennan et al. [69], encuentran una clara correlación entre algunas medidas de exclusión educativa como el absentismo y el

bajo nivel educativo y la cobertura vacunal en todas las vacunas analizadas (MenB, MenACWY y Hib/MenC); sin embargo, los datos no son concluyentes.

IV.4. Necesidades de investigación

A continuación, se describen las diferentes necesidades de investigación y conjuntos de medidas de resultado estándares identificadas a través de las diferentes fuentes de información consultadas. Las necesidades están clasificadas según su temática y fuente de información.

IV.4.1 Necesidades de investigación identificadas en la RS realizada para el presente informe

En la revisión de los aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales se han identificado necesidades de investigación centradas fundamentalmente en aspectos metodológicos. El estudio de Bauwens et al. 2021 propone desarrollar un coeficiente para ajustar las tasas de cobertura de vacunación que tenga en cuenta el cumplimiento deficiente del programa o las vacunaciones fuera de término. Las tasas de cobertura generalmente se miden a 1 año, 2 años y 5 años de edad, que es entre 8 y 20 meses después de las edades programadas para las últimas dosis de vacunas pediátricas de rutina. Esto significa que no se controlan adecuadamente las discordancias entre las vacunas reales y el calendario de vacunación y los períodos potencialmente largos con coberturas más bajas y desprotección. Una herramienta de seguimiento que tenga en cuenta los plazos de las vacunas - por ejemplo a través de un algoritmo incorporado en el registro de salud electrónico, también podría ayudar a los médicos a hacer un seguimiento no solo de la integridad de la serie de vacunas, sino también de la puntualidad de las dosis, indicando así dosis que podrían no inducir una protección óptima. Los autores sugieren definir una medida que estime el tiempo que la población pediátrica está protegida considerando edades efectivas de vacunación y cobertura. Esta medida compuesta, resultante de la combinación de cobertura y adherencia, podría proporcionar una mejor indicación para la protección frente a enfermedades prevenibles por vacunación en una comunidad.

El estudio de Deng et al. de 2021 sugiere ampliar la evidencia relacionada con los costes sanitarios de seguimiento para niños/niñas con EMI asociada a MenB, incluyendo las readmisiones por cirugía y

visitas médicas, ya que no siempre son consideradas previamente al evaluar la carga económica de esta enfermedad. La estimación de estos costes debe ser adecuadamente evaluada en la rentabilidad de los programas de inmunización infantil.

Olbrich et al. señalan la necesidad de desarrollar estudios observacionales que incluyan sobrevivientes adolescentes y adultos de EMI para evaluar las secuelas neurológicas, conductuales y psicológicas a largo plazo, en especial aquellas de aparición tardía que impactan en la CVRS. Además, estos estudios deben contar con una clara definición de las secuelas a largo plazo (p.ej., categorías de pérdida auditiva, déficits cognitivos, supervivientes de septicemia sin secuelas) para que puedan ser utilizadas como medidas de resultado adecuadas, utilizando instrumentos estandarizados y pertinentes para medir su impacto en la CVRS.

Por otra parte, en España, son inexistentes los estudios actualizados que analicen las secuelas de la enfermedad meningocócica a largo plazo, especialmente aquellos con diseño cualitativo que permita conocer las experiencias de personas afectadas y en su núcleo familiar y social.

IV.4.2 Necesidades de investigación identificadas en estudios específicos de necesidades de investigación

En la base de datos JLA no se identificaron estudios sobre necesidades de investigación en la vacunación infantil.

IV.4.3 Medidas de resultados estándares

En la búsqueda de la base de datos COMET se encontró un estudio [73]. Kaufman et al. [74] identificó, mediante la metodología Delphi, los dominios a medir más importantes en estudios que evalúen la reticencia a la vacunación para los diferentes actores implicados en la vacunación infantil (padres, sanitarios, investigadores y decisores). Los dominios priorizados fueron (1) el nivel de conocimiento o comprensión, (2) el estado de vacunación y conducta en relación a esta, y (3) el nivel de participación comunitaria (estrategias de movilización social). También se priorizaron resultados específicos dentro del dominio "*actitudes o creencias*", resultando como la medida más valorada "la confianza". Las principales características del estudio se muestran en la Tabla 21.

En la base de datos de ICHOM no se identificaron publicaciones relacionadas con la medida de resultado principal de este informe.

Tabla 21. Principales características de los estudios incluidos. Necesidades de investigación en el coste-efectividad de la vacunación sistemática frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B en la infancia			
Autor principal (año)	Objetivo	Diseño/Tipo de Estudio	Población
Kaufman 2017	Identificar y priorizar los dominios que hay que medir (categorías generales de resultados) en estudios que evalúen intervenciones para disminuir la reticencia a la vacunación infantil de los diferentes actores involucrados.	Metodología Delphi online	N=150 (37 familiares, 61 profesionales sanitarios, 21 investigadores, 31 representantes políticos/ONG)

V. Discusión

El objetivo principal de este informe es evaluar el coste-efectividad de la vacunación sistemática infantil frente a MenACWY. Para ello, se ha llevado a cabo una RS de la evidencia científica acerca del coste-efectividad de la vacunación frente a la EMI asociada a los serogrupos A, C, W e Y. Además, se realizó una evaluación económica completa a partir de un modelo de coste-efectividad empleando la evidencia más actual y evaluando los escenarios más relevantes para el contexto español. A continuación, discutiremos los aspectos más destacados de los hallazgos de este informe, así como sus fortalezas y limitaciones.

V.1. Revisión de la literatura sobre coste-efectividad

La RS sobre coste-efectividad permitió identificar 4 evaluaciones económicas completas que evaluaron el coste-efectividad de estrategias de vacunación infantil frente a MenACWY [63–66] publicadas en el periodo de 2005-2017. Aunque se localizaron un mayor número de estudios centrados en la vacunación frente a MenACWY en población adolescente, finalmente fueron excluidos de la RS por quedar fuera de la pregunta de investigación planteada en el presente informe. Es posible que la reciente autorización por parte de la Comisión Europea de ampliar el grupo de edad de la vacuna tetravalente a lactantes a partir de 6 semanas influya en el menor número de estudios publicados en este grupo poblacional hasta el momento [75].

En cuanto a los estudios centrados en población infantil no adolescente finalmente incluidos en esta RS, es destacable que ninguno de ellos fue llevado a cabo en el contexto español y sólo uno fue realizado en un país europeo [65]. Dos de los cuatro estudios incluidos fueron financiados por industrias farmacéuticas productoras de vacunas frente a EMI [64,65] y todos los estudios evalúan el coste-utilidad de la vacunación frente a MenACWY e informan en términos de AVAC de su efectividad. A pesar de que todos desarrollan modelos de carácter estático para evaluar las consecuencias de la EMI en el largo plazo, tres de los estudios incluyen en su análisis un posible efecto indirecto de la vacunación disminuyendo la incidencia global de la EMI asociada a los serogrupos A, C, W e Y [64–66]. Sin embargo, no se ha demostrado en la literatura científica la existencia ni la magnitud de este posible efecto indirecto de

la vacunación frente a MenACWY. Cabe destacar que en el caso particular de la vacunación frente a EMI asociada al serogrupo B (MenB), se ha demostrado en los últimos años la no existencia de este efecto de protección de la vacuna [46].

Una limitación común a los estudios incluidos en esta RS es que todos asumen que la efectividad de la vacuna frente a MenACWY es igual a la efectividad de la vacuna frente a MenC. Sin embargo, no hay evidencia suficiente como para asegurar que ambas vacunas tienen la misma efectividad [76]. Por otro lado, es de mención que en sólo uno de los cuatro estudios incluidos se realiza la comparación de las estrategias de vacunación entre sí y frente a la no vacunación [63]. En el resto de los estudios incluidos sólo se comparan las estrategias de vacunación entre sí, no pudiendo concluir, por tanto, que se están comparando alternativas coste-efectivas para los sistemas sanitarios de los países involucrados [64–66].

Todos los estudios incluidos coinciden en que la vacunación frente a MenACWY evita casos de EMI con y sin secuelas y muertes debidas a la enfermedad. En cuanto a los resultados de coste-efectividad, sólo el estudio de Shepard et al [63], al comparar con la no vacunación, puede concluir que una estrategia de vacunación frente a MenACWY en niños y niñas menores de 12 meses no es una alternativa coste-efectiva desde la perspectiva social para EEUU al obtener una RCEI de 105 000 \$/AVAC (aunque los autores no informan sobre el umbral de CE empleado, es habitual en EEUU utilizar un umbral de entre 50 000 y 100 000 \$/AVAC).

En cuanto a la comparación entre estrategias de vacunación, los estudios muestran resultados diferentes. El estudio holandés de Hepkema et al [65] al comparar la vacunación sistemática frente a MenACWY a los 14 meses con la vacunación sistemática frente a MenC en el mismo grupo poblacional, obtiene que se ahorran costes desde la perspectiva social.

El estudio de Delea et al [64] por su parte, obtiene que la vacunación frente a MenC a los 12 meses y la vacunación frente a MenACWY en la adolescencia frente a la vacunación de MenACWY a los 12 meses y en la adolescencia es una alternativa dominante (más efectiva y menos costosa). Este estudio asume que el precio de las vacunas, tanto frente a MenACWY como frente a MenC disminuye a lo largo del tiempo en base a una proyección decreciente del precio (15.6% para MenACWY y 10% para MenC). Con este supuesto, el estudio sugiere que, si se mantienen las tendencias históricas en los precios de las vacunas en Canadá, el uso de la vacuna frente a MenACWY en sustitución de MenC en adolescentes, puede ser una alternativa rentable para el país.

Por último, el estudio canadiense de De Wals et al [66] encuentra que, en un escenario de baja incidencia (actual en el país) de 0.08/100 000 habitantes, reemplazar la vacunación frente a MenC por la vacunación frente a MenACWY arrojaría unos RCEI que van desde los 223 000 \$/AVAC, considerando la perspectiva social teniendo en cuenta un 100% de inmunidad de grupo, hasta los 338 000 \$/AVAC desde la perspectiva sanitaria teniendo en cuenta un 50% de inmunidad de grupo (cifras por encima del umbral de CE del país). Al considerar un escenario en el que la incidencia de la enfermedad aumentara a 0.28/100 000 habitantes, las RCEI de la vacunación frente a MenACWY versus la vacunación frente a MenC irían desde los 36 000 \$/AVAC hasta los 72 000 \$/AVAC; obteniendo escenarios en donde la vacunación frente a MenACWY en población infantil y adolescente sería coste-efectiva en comparación con la vacunación frente a MenC en estos dos grupos poblacionales. Con estos resultados, los autores concluyen que, en base a las condiciones epidemiológicas de Canadá, los beneficios de la vacunación frente a MenACWY en la reducción de la carga de la enfermedad serían bajos a un coste elevado. Los autores añaden que modificar la vacunación frente a MenC y sustituirla por la vacunación frente a MenACWY sería económicamente más atractivo con una tasa de incidencia mucho más alta o con un precio de la vacuna reducido, asumiendo un efecto de rebaño de moderado a alto [66].

Hasta donde alcanza nuestro conocimiento, ésta es la primera revisión sistemática sobre el coste-efectividad de estrategias de vacunación frente a MenACWY en la infancia. La principal limitación de esta RS deriva de la propia metodología y tiene que ver con la posibilidad de no haber incluido en la revisión estudios potencialmente relevantes, bien por no haberse publicado en revistas indexadas o bien porque están escritos en una lengua distinta del inglés o castellano.

V.2. Análisis económico

La evaluación económica y, particularmente, el análisis coste-efectividad, pretende contribuir a la sostenibilidad y solvencia de los sistemas sanitarios, especialmente a la hora de informar sobre la posible financiación, con fondos públicos, de intervenciones que se aplican sobre el conjunto de la población sana, con una finalidad preventiva. La financiación de este tipo de políticas sanitarias debe justificarse en base a pruebas robustas de efectividad, seguridad, coste-efectividad y aceptabilidad [77]. Las limitaciones presupuestarias para satisfacer una demanda creciente de servicios sanitarios y la necesidad de adecuar las

prestaciones sanitarias a la disponibilidad financiera de los servicios públicos demandan un mayor papel de la evaluación económica para informar de forma válida, transparente, reproducible y comunicable sobre la asignación de recursos sanitarios [78].

Para la realización de evaluaciones económicas de programas de vacunación a través de simulaciones, se pueden utilizar diferentes tipos de modelos matemáticos, siendo los más comunes en la literatura los modelos estáticos y los modelos dinámicos [79]. La principal diferencia entre ellos es que los modelos estáticos asumen que la fuerza de infección (la probabilidad de que una persona susceptible de contraer una enfermedad adquiera dicha enfermedad) es constante a lo largo del tiempo. Es decir, no tienen en cuenta la protección comunitaria o efecto indirecto de la vacunación. Sin embargo, en aquellas infecciones en las que la vacunación no evite la transmisión del microorganismo causante de la misma, la principal ventaja de la utilización de los modelos estáticos frente a los dinámicos radica en su mayor sencillez y menor coste computacional. Para el caso particular de la vacunación frente a EMI asociada a los serogrupos A, C, W e Y, no se tiene suficiente evidencia sobre la existencia o no de este posible efecto de protección de la vacuna. Por ello, en el presente informe se ha llevado a cabo una evaluación económica completa a partir de un modelo matemático de carácter estático.

En este informe se ha estimado el coste-efectividad de la vacunación sistemática frente a MenACWY en población infantil de hasta 12 meses de edad desde la perspectiva del SNS y social. Para ello, se ha desarrollado un modelo matemático de tipo Markov en el que se modela la historia natural de la EMI asociada a los serogrupos A, C, W e Y, a continuación de un árbol de decisión que simula y compara la vacunación sistemática infantil frente a MenACWY (con dos dosis) con la vacunación sistemática infantil frente a MenC (con dos dosis).

Los resultados del análisis de coste-efectividad obtenidos muestran que una estrategia de vacunación sistemática frente a MenACWY no sería una alternativa coste-efectiva desde la perspectiva del SNS ni desde la perspectiva social teniendo en cuenta el nivel de incidencia actual de la enfermedad en nuestro país y el precio de la vacuna.

Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico realizados confirman estos hallazgos obteniéndose unas RCEI muy por encima del umbral de coste-efectividad de 25 000 €/AVAC usado como referencia en España [45].

Los resultados del análisis de sensibilidad por escenarios indican y confirman que la incidencia y el precio de la vacuna son los dos

parámetros que más influencia tienen sobre el coste-efectividad de la vacunación. Así, el análisis muestra que si la vacuna frente a MenACWY redujera su precio hasta los 15.20 €/dosis, su vacunación sería una alternativa coste-efectiva en comparación con la vacunación frente a MenC (RCEI: 23 816.31 €/AVAC).

Nuestros resultados van en línea con los obtenidos en otras evaluaciones económicas publicadas. En EEUU, el estudio de Shepard et al [63] concluyó en 2005 que una estrategia de vacunación infantil frente a MenACWY, si bien resulta efectiva en cuanto a casos de infección evitados, no resulta ser una opción coste-efectiva dada la baja incidencia de la enfermedad en el país.

En cuanto a la comparación entre estrategias de vacunación, el estudio holandés de Hepkema et al [65] que compara la vacunación frente a MenACWY a los 14 meses frente a otras estrategias de vacunación, concluye que la vacunación con la vacuna tetravalente sería dominante frente a la vacunación de MenC. Nuestros resultados no obtienen unas RCEI tan favorables para la vacunación frente a MenACWY en el caso base con el precio actual de la vacuna en España. En el estudio holandés [65], el precio de la vacuna tetravalente MenACWY es menor que el precio de la vacuna MenC (en el caso español, el precio unitario de la vacuna MenACWY es más elevado que el de la MenC). Además, en el estudio se observa un incremento notable de la EMI asociada al serogrupo Y, tal y como recalcan los autores [65]. Estos dos factores, condicionan que sus resultados no sean similares a los nuestros.

Por el contrario y fuera del contexto europeo, el estudio canadiense de Delea et al obtiene que la vacunación frente a MenC en población infantil es dominante al compararla con la vacunación frente a MenACWY en la misma población, siempre y cuando se mantenga la vacunación en la adolescencia [64].

Hay que tener en cuenta que nuestros resultados están sujetos a todo el conjunto de limitaciones y/o supuestos que se han tomado a la hora de diseñar e implementar el modelo de evaluación económica. En primer lugar, es de mención el hecho de no haber considerado en el análisis un modelo dinámico para la evaluación económica de la vacunación frente a EMI. Sin embargo, dada la ausencia de evidencia que demuestre la presencia y/o magnitud de un posible efecto indirecto de la vacunación frente a MenACWY se ha priorizado el menor coste computacional del modelo estático. Dados los resultados obtenidos sobre la RCEI de la vacunación y la incidencia de la enfermedad en nuestro país en todos los grupos de edad, no se tienen indicios que

apunten a que la incorporación de un posible efecto indirecto de la vacunación cambie la conclusión del presente estudio.

Cabe destacar, por último, que todas las conclusiones de este informe se basan en utilizar una disponibilidad a pagar de 25 000 €/AVAC, cantidad sobre la que no existe un consenso total en España, ni a nivel internacional cuando se habla de enfermedades raras o poco prevalentes, como la que aquí se evalúa. En estos casos, resulta necesario tener en cuenta otros criterios en la toma de decisiones sanitarias, además del coste-efectividad.

Como fortaleza con respecto a otras evaluaciones económicas publicadas, cabe destacar que el modelo Markov desarrollado en este estudio, incluye en los estados de salud la posibilidad de que un paciente que sobrevive a la EMI con secuelas pueda tener más de una secuela al mismo tiempo, incluyendo así el mayor número de consecuencias negativas reales de la enfermedad. Además, se ha hecho un esfuerzo por parametrizar el modelo con la mayor cantidad de información disponible en nuestro contexto, priorizando siempre fuentes nacionales. Por último, cabe mencionar que, a diferencia del resto de estudios publicados, se ha incluido la eficacia de la vacuna frente a MenACWY; no suponiéndola igual que la de la vacuna frente a MenC, evitando así un posible sesgo a favor de la primera frente a la segunda.

En conclusión, en base a los resultados obtenidos en esta evaluación económica, la inclusión de la vacunación sistemática infantil (para menores de hasta 12 meses) frente a MenACWY en el calendario de vacunación común nacional en sustitución de la vacunación frente a MenC no es una opción coste-efectiva teniendo en cuenta la incidencia de la enfermedad y el precio actual de la vacuna. Sin embargo, además de la efectividad, seguridad y coste-efectividad, la toma de decisiones de políticas sanitarias públicas que afectan al conjunto de la población puede requerir información sobre otros elementos de contexto para que el proceso mejore en justicia y legitimidad [80].

V.3. Aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales

Para la evaluación de los aspectos éticos, organizativos, sociales, de pacientes y ambientales relativos a la vacunación infantil frente a MenACWY se seleccionaron dos de los Criterios de Evaluación para Fundamentar Modificaciones en el Programa de Vacunación en España de 2011: la carga de la enfermedad y la modificación del calendario vacunal y sus repercusiones. La RS llevada a cabo en el presente informe

para responder a estos criterios incluyó un total de 5 estudios. De éstos, aquellos estudios referidos a la carga de la EMI [22,72], coinciden en afirmar que las secuelas físicas, neurológicas (pérdida de audición, convulsiones, problemas cognitivos, déficits motores y discapacidad visual), psicosociales (problemas de autoestima, ansiedad, dificultades emocionales o de comportamiento o depresión) y de rendimiento escolar (problemas de aprendizaje, necesidad de apoyo escolar) aumentan tanto la atención sanitaria como la carga socio-familiar asociada a la enfermedad, repercutiendo negativamente en la calidad de vida a largo plazo de los infectados y su núcleo familiar. La RS de Olbrich et al [22] que incluyó 31 estudios e identificó numerosas secuelas físicas, neurológicas y psicológicas de esta enfermedad, concluye, sin embargo, que las medidas de resultado utilizadas en los estudios son dispersas. De hecho, entre sus resultados destacan que sólo 4 estudios evalúan la carga de la enfermedad o la calidad de vida a largo plazo por serogrupos, por lo que se requiere más investigación para mejorar la evidencia. La RS de Shen et al 2022 [72] concluye que las secuelas psicológicas y conductuales pueden estar siendo subestimadas en la valoración de la carga familiar y social de la EMI, así como en las evaluaciones económicas debido a su subregistro. Aunque esta revisión incluye 26 estudios incluidos en la RS anterior [22], no fue posible analizar separadamente los datos de los estudios nuevos. Desde el punto de vista ético, es importante tener en cuenta que ambas RS presentan conflicto de interés, ya que han sido financiadas por la industria farmacéutica (Glaxo).

Los comportamientos frente a la vacunación que no respetan los esquemas recomendados pueden provocar una respuesta inmunitaria subóptima y una falsa sensación de protección. Los resultados muestran algunos factores de incumplimiento que pueden estar vinculados con determinantes sociales como el sexo/género o la residencia geográfica [71], aunque hay que tener en cuenta que este estudio se desarrolla en EEUU, país que no cuenta con cobertura de salud pública. El bajo nivel educativo o la exclusión educativa como el absentismo escolar, podría estar asociado con la escasa aceptación de la vacunación [69].

En conjunto los resultados de los estudios incluidos tienen escasa relevancia y las RS [22,72] no muestran porcentajes sobre el total de niños/niñas y adolescentes que se infectan de meningococo, sino que probablemente, sean porcentajes de secuelas en la población de estos grupos de edad, que padecieron EMI en sus versiones más graves.

V.4. Actualización del informe

La realización de un informe de ETS consume tiempo y recursos, proporcionando una instantánea del conocimiento válido disponible en el momento de la incorporación de los datos extraídos y estimados, a partir de las fuentes de información identificadas durante la última búsqueda. Tanto la omisión de estudios existentes, como la publicación de nuevos estudios, podrían conducir a cambios en las conclusiones y/o recomendaciones de los informes, transformándolos en no válidos o desactualizados, respectivamente; comprometiendo las decisiones y condicionando las consecuencias sobre la sociedad, los pacientes, los profesionales y la industria sanitaria.

Existen, por tanto, razones claras e importantes para actualizar, a corto o medio plazo, algunos de los informes de ETS, ya sea total o parcialmente (subpoblación, efectividad, seguridad, coste-efectividad, etc.).

Otras organizaciones que pretendieron mantener actualizada su producción de revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica o informes de ETS; confirman la dificultad de este objetivo; optando por objetivos progresivamente menos ambiciosos que fueron cambiando desde el objetivo deseable de actualizar cuando estuviera disponible nueva evidencia [81]; a actualizar cada cierto tiempo (2 años en el caso de la Colaboración Cochrane [82–84], o cada 3-5 años en el caso del NICE) [85,86]; y, más recientemente, en función de la necesidad y prioridad de cada informe [87,88].

Los criterios a utilizar por parte del equipo evaluador para valorar la fecha de actualización de un informe difícilmente pueden ir más allá de la consideración del ritmo de publicaciones observado durante los últimos años del período revisado y las fechas de publicación anunciadas por los posibles estudios en curso, tal y como se ha hecho en el presente informe.

VI. Conclusiones

- No existe evidencia científica suficiente como para afirmar que la vacunación sistemática infantil frente a MenACWY sea una alternativa coste-efectiva en comparación con la vacunación frente a MenC.
- El análisis de coste-efectividad *de novo* realizado en este informe con datos de España, concluye que la incorporación de una estrategia de vacunación sistemática infantil frente a MenACWY en sustitución de la vacunación frente a MenC, no sería una opción coste-efectiva desde la perspectiva del SNS teniendo en cuenta la incidencia de la enfermedad y el precio de la vacuna actuales.
- El análisis de coste-efectividad *de novo* realizado en este informe con datos de España, concluye que la incorporación de una estrategia de vacunación sistemática infantil frente a MenACWY en sustitución de la vacunación frente a MenC, sería una opción coste-efectiva desde la perspectiva del SNS siempre y cuando el precio de la vacuna frente a MenACWY no supere los 15.20 € por dosis.
- El análisis de impacto presupuestario estima que la incorporación de una estrategia de vacunación sistemática frente a MenACWY en población de hasta 12 meses podría suponer un gasto de hasta 11 767 217 € el quinto año de su introducción en el SNS.
- El análisis de los aspectos éticos, organizativos, sociales, de pacientes y ambientales relativos a la vacunación frente a MenACWY en la infancia muestra que los estudios son escasos y sus resultados poco concluyentes, particularmente aquellos estudios referidos a la carga de la enfermedad, la calidad de vida y la modificación del calendario vacunal y sus repercusiones.
- Se destaca la ausencia de estudios con metodología cualitativa o mixta que permitan contribuir a la profundización del análisis de la carga de la enfermedad, la calidad de vida a largo plazo y las razones que influyen en el incumplimiento del esquema de

vacunación frente a MenACWY que puedan arrojar resultados más sólidos para evaluar estos aspectos en nuestro contexto.

- La situación de disparidad observada en el acceso gratuito a la vacunación frente a MenACWY entre las distintas CCAA, pone de manifiesto la inequidad geográfica existente dentro del SNS.

VII. Recomendaciones

- La sustitución de la vacunación frente a MenC por la vacunación frente a MenACWY en población de hasta 12 meses de edad, no es una opción coste-efectiva desde la perspectiva del SNS teniendo en cuenta la incidencia y el precio actual de la vacuna, y utilizando una disponibilidad a pagar de 25.000 €/AVAC.
- Se deberá continuar revisando la nueva evidencia que se vaya generando sobre nueva información epidemiológica en España así como sobre la efectividad de la vacuna frente a MenACWY y el posible efecto de protección comunitaria de la misma.

VII.1. Recomendación de fecha de actualización del presente informe

En la actualidad, se están llevando a cabo diferentes ensayos clínicos con distintas formulaciones de vacunas pentavalentes MenABCWY (todos ellos en fase II). Por tanto, es posible que próximamente se encuentren disponibles vacunas pentavalentes en Europa. Por ello y dado que la tasa de publicaciones relacionadas va en aumento, se propone: 1) establecer un sistema de alerta bibliográfica para el seguimiento de publicaciones potencialmente relevantes que pudieran ser de interés de cara a la posible revisión/actualización de este informe; y 2) emitir una actualización sobre la situación de las pruebas científicas disponibles, en 5 años (2027). Esta fecha propuesta no constituye sino una sugerencia al panel de expertos en vacunas del SNS y a la propia Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad.

Contribución de los autores y revisores externos

Autores

- *Cristina Valcárcel Nazco.* ✉ Economista de la Salud. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) y Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Diseño, revisión de la literatura, extracción y síntesis de datos, búsqueda de parámetros, modelización del coste-efectividad y redacción de este informe.
- *Lidia García Pérez.* Economista de la Salud. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) y Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión de la literatura, búsqueda de parámetros, y redacción de este informe.
- *Analia Abt Sacks.* Antropóloga de la Salud. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) y Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión de la literatura, extracción y síntesis de datos de necesidades de investigación y redacción de este informe.
- *Ana Toledo Chávarri.* Socióloga. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) y Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión de la literatura, extracción y síntesis de datos de efectividad y redacción de este informe.
- *Leticia Rodríguez-Rodríguez.* Documentalista. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Ejecución de las estrategias de búsqueda de la revisión de la literatura y redacción de este informe.
- *Marta Guillén Toledano.* Dirección del Servicio Canario de la Salud (SCS). Unidad de apoyo – Revisión de la literatura y redacción de este informe.

- *Carmen Guirado Fuentes*. Economista de la Salud. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) y Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) - Revisión de la literatura, búsqueda de parámetros, modelización del coste-efectividad y redacción de este informe.
- *Aránzazu Hernández Yumar*. Economista de la Salud. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Revisión de la literatura, búsqueda de parámetros, modelización del coste-efectividad y redacción de este informe.
- *Himar González Pacheco*. Matemática. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Revisión de la literatura, búsqueda de parámetros, y redacción de este informe.
- *Yolanda Ramallo Fariña*. Economista y Estadística. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) y Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión de la literatura, búsqueda de parámetros y redacción de este informe.
- *Aurora Limia Sánchez*. Jefa de área de programas de vacunación. Subdirección General de Promoción de la Salud y Prevención. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad. – Búsqueda de parámetros, asesoramiento y revisión de este informe.
- *Laura Sánchez-Cambronero Cejudo*. Área de Programas de Vacunación. Subdirección General de Promoción de la Salud y Prevención. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad. – Búsqueda de parámetros, asesoramiento y revisión de este informe.
- *María Victoria Martín Miguel*. Unidad docente multiprofesional de atención familiar y comunitaria de Vigo. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Asesoramiento y revisión de este informe.
- *María Victoria Delgado-Martín*. Especialista en Pediatría. Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Asesoramiento y revisión de este informe.

- *Pedro G. Serrano-Aguilar*. Jefe del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Revisión de este informe.

 cristina.valcarcelnazco@sescs.es

Revisores externos

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se someterá a un proceso de revisión crítica por parte de reconocidos expertos en el tema, para asegurar su calidad, precisión y validez. . A los revisores se les solicitó que aportaran todos aquellos cambios o modificaciones que consideraran oportunos, debiendo estar sustentados en evidencia científica y acompañados de la bibliografía correspondiente.

Los comentarios recibidos fueron valorados por los autores del informe y estas valoraciones fueron remitidas a los revisores con las debidas justificaciones. En el Anexo 5. Revisiones del informe, pueden consultarse los comentarios mayores realizados por los revisores. Los comentarios menores y/o lingüísticos se han incorporado y/o corregido en la versión final del presente informe.

- *Aurelio Barricarte Gurrea*. Jefe de Servicio de Epidemiología, Prevención y Promoción de la Salud del Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra.
- *Ismael Huerta González*. Coordinador de Salud Pública – Área Sanitaria III. Hospital Universitario San Agustín (Avilés).
- *Laura Vallejo Torres*. Economista de la salud. Profesora titular en el Departamento de Métodos Cuantitativos en Economía y Gestión. Universidad de las Palmas de Gran Canaria.
- *Marta Soler Soneira*. Vigilancia de Enfermedades Prevenibles por Vacunación. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

Declaración de intereses

Los autores del presente informe y sus revisores externos completaron un formulario de declaración de intereses.

Los autores del presente informe declaran no tener conflictos de intereses en relación con la tecnología evaluada y los comparadores considerados.

Representantes de grupos de interés

Representantes de los pacientes

- Cristina Regajo Balboa en representación de la Asociación Española contra la meningitis (AEM).

Sociedades científicas

- Mara Garcés Sánchez en representación de la Asociación Española de Pediatría (AEP).
- Jaime Jesús Pérez Martín en representación de la Asociación Española de Vacunología.
- Esther Redondo Marguello en representación de la Sociedad Española de Atención Primaria (SEMERGEN).
- Cristina Calvo Rey en representación de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).
- Irene Rivero Calle en representación de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP).
- Begoña Reyero Ortega en representación de la Asociación Nacional de Enfermería y Vacunas (ANENVAC).
- Isabel Jimeno Sanz en representación de la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG).

Industria

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de las empresas relacionadas con la tecnología bajo estudio. Las aportaciones realizadas fueron incorporadas al documento sólo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad. Las

aportaciones mayores recibidas, junto con la consideración que, de cada una de ellas, ha efectuado el equipo elaborador del informe, se detallan en el Anexo 5. Revisiones del informe.

Referencias

1. Harrison OB, Brueggemann AB, Caugant DA, van der Ende A, Frosch M, Gray S, et al. Molecular typing methods for outbreak detection and surveillance of invasive disease caused by *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*, a review. *Microbiology* [Internet]. 2011 Aug 1;157(8):2181–95. Available from: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/micro/10.1099/mic.0.050518-0>
2. Borrow R, Alarcón P, Carlos J, Caugant DA, Christensen H, Debbag R, et al. The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2017;16(4):313–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27820969>
3. GBD 2016 Meningitis Collaborators. Global, regional, and national burden of meningitis, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018;17(12):1061–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30507391>
4. Global Burden of Disease Collaborative Network. The Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Results. Seattle (WA): Institute for Health Metrics and Evaluation; 2018.
5. Nuttens C, Findlow J, Balmer P, Swerdlow DL, Tin Tin Htar M. Evolution of invasive meningococcal disease epidemiology in Europe, 2008 to 2017. *Euro Surveill* [Internet]. 2022 Jan;27(3). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35057902>
6. Kriz P, Wieffer H, Holl K, Rosenlund M, Budhia S, Vyse A. Changing epidemiology of meningococcal disease in Europe from the mid-20th to the early 21st Century. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2011 Oct 9;10(10):1477–86. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/erv.11.117>
7. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Invasive meningococcal disease: annual epidemiological report for 2017 [Internet]. Stockholm; 2019. Available from: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2017-invasive-meningococcal-
8. Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story.

- Vaccine [Internet]. 2001 Oct;20:S58–67. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X01002997>
9. Trotter CL, Ramsay ME. Vaccination against meningococcal disease in Europe: review and recommendations for the use of conjugate vaccines. *FEMS Microbiol Rev* [Internet]. 2007 Jan;31(1):101–7. Available from: <https://academic.oup.com/femsre/article-lookup/doi/10.1111/j.1574-6976.2006.00053.x>
 10. Aguilera J-F, Perrocheau A, Meffre C, Hahné S. Outbreak of Serogroup W135 Meningococcal Disease after the Hajj Pilgrimage, Europe, 2000. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2002 Aug;8(8):761–7. Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/8/8/01-0422_article.htm
 11. Kriz P, Wieffer H, Holl K, Rosenlund M, Budhia S, Vyse A. Changing epidemiology of meningococcal disease in Europe from the mid-20th to the early 21st Century. *Expert Rev Vaccines*. 2011 Oct;10(10):1477–86.
 12. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Invasive meningococcal disease: annual epidemiological report for 2017. Stockholm; 2019.
 13. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Años 2017-2018. Madrid; 2020.
 14. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Enfermedad meningocócica. Vigilancia de la temporada 2017-2018. Resultados de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. 2020.
 15. Apicella M. *Neisseria meningitidis*. In: *Enfermedades infecciosas Principios y práctica*. 7ª. Filadelfia (PA): Churchill Livingstone Elsevier; 2009. p. 2737–52.
 16. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae. *Vaccine* [Internet]. 2012 May;30:B3–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X11019979>
 17. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, Rubin LG, Hariri S, Stephens DS, et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports* [Internet]. 2020;69(9):1–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33417592>
 18. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 May

- 3;344(18):1378–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11333996>
19. Isaacs D. Commentary: Controversies in SIGN guidance on management of invasive meningococcal disease in children and young people. *BMJ* [Internet]. 2008 Jun 14;336(7657):1370–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18556319>
 20. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, Rubin LG, Hariri S, Stephens DS, et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports*. 2020;69(9):1–41.
 21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Enhanced meningococcal disease surveillance report [Internet]. Atlanta, GA; 2017. Available from: <https://www.cdc.gov/meningococcal/downloads/NCIRD-EMS-Report-2017.pdf>
 22. Olbrich KJ, Müller D, Schumacher S, Beck E, Meszaros K, Koerber F. Systematic Review of Invasive Meningococcal Disease: Sequelae and Quality of Life Impact on Patients and Their Caregivers. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2018 Dec 28;7(4):421–38. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40121-018-0213-2>
 23. MacNeil JR, Blain AE, Wang X, Cohn AC. Current Epidemiology and Trends in Meningococcal Disease—United States, 1996–2015. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018 Apr 3;66(8):1276–81. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/66/8/1276/4605281>
 24. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae. *Vaccine*. 2012 May;30:B3–9.
 25. Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2010 Dec;10(12):853–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21075057>
 26. Cohn A. Meningitis. In: *Control of communicable diseases manual*. 20^a. Washington DC: American Public Health Association; 2015.
 27. Cartwright KA, Jones DM, Smith AJ, Stuart JM, Kaczmarek EB, Palmer SR. Influenza A and meningococcal disease. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1991 Aug 31;338(8766):554–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1678811>
 28. Stephens DS, Hajjeh RA, Baughman WS, Harvey RC, Wenger JD, Farley MM. Sporadic meningococcal disease in adults: results of a 5-year population-based study. *Ann Intern Med* [Internet]. 1995 Dec 15;123(12):937–40. Available from:

<http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-123-12-199512150-00007>

29. Fischer M, Hedberg K, Cardosi P, Plikaytis BD, Hoesly FC, Steingart KR, et al. Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 1997 Oct;16(10):979–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9380476>
30. Council of State and Territorial Epidemiologists. Revision of the national surveillance case definition for meningococcal disease. Atlanta, GA; 2014.
31. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. PROTOCOLO DE VIGILANCIA DE LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA.
32. Parikh SR, Campbell H, Bettinger JA, Harrison LH, Marshall HS, Martinon-Torres F, et al. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *J Infect* [Internet]. 2020 Oct;81(4):483–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32504737>
33. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). FICHA TECNICA NIMENRIX POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA [Internet]. 2017. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/12767003/FT_12767003.html
34. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). FICHA TECNICA MENVEO POLVO Y SOLUCION PARA SOLUCION INYECTABLE [Internet]. 2014. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10614002/FT_10614002.html
35. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). FICHA TECNICA MENQUADFI SOLUCION INYECTABLE. 2020.
36. EUnetHTA Joint Action 2 Work Package 8. HTA Core Model ® version 3.0 [Internet]. 2016. p. 357. Available from: www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx
37. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E. VLLCMMAAMGUPRTPYMLT y LGM en re-presentación del G de trabajo para la elaboración de la G para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de te. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecno-logías sanitarias. 2016.
38. Higgins JPT, Green S. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. Cochrane [Internet].

- 2011;(March):1–639. Available from: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>
39. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3rd ed. Oxford University Press; 2005.
 40. Bastida JL, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. [A proposed guideline for economic evaluation of health technologies]. *Gac Sanit*. 2010;24(2):154–70.
 41. Nwogu IB, Jones M, Langley T. Economic evaluation of meningococcal serogroup B (MenB) vaccines: A systematic review. *Vaccine* [Internet]. 2021;39(16):2201–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.02.049>
 42. Shemilt I, Thomas J, Morciano M. A web-based tool for adjusting costs to a specific target currency and price year. *Evid Policy A J Res Debate Pract*. 2010 Jan;6(1):51–9.
 43. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021;372:n71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33782057>
 44. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. [A proposed guideline for economic evaluation of health technologies]. *Gac Sanit*. 2013;24(2):154–70.
 45. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Health Econ* [Internet]. 2018;27(4):746–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29282798>
 46. Valcárcel-Nazco C, García-Pérez L, Abt-Sacks A, Toledo-Chávarri A, Rodríguez-Rodríguez L, Guirado-Fuentes C, et al. Coste-efectividad de la vacunación sistemática frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B en la infancia. *Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud*;
 47. FICHA TECNICA NEISVAC-C 0,5 ml SUSPENSIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA [Internet]. 2005. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64096/FichaTecnica_64096.html
 48. Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(5):317–28.
 49. Instituto Nacional de Estadística. *Tablas de mortalidad por año*,

- sexo, edad y funciones. [Internet]. Available from: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=27153>
50. Stoof SP, Rodenburg GD, Knol MJ, Rümke LW, Bovenkerk S, Berbers GAM, et al. Disease Burden of Invasive Meningococcal Disease in the Netherlands Between June 1999 and June 2011: A Subjective Role for Serogroup and Clonal Complex. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015 Oct 15;61(8):1281–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26123933>
 51. Garrido-Esteba M, León-Gómez I, Herruzo R, Cano R. Changes in meningococcal C epidemiology and vaccine effectiveness after vaccine introduction and schedule modification. *Vaccine* [Internet]. 2014 May 7;32(22):2604–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24662700>
 52. Ruiz Garcia Y, Abitbol V, Pellegrini M, Bekkat-Berkani R, Soumahoro L. A Decade of Fighting Invasive Meningococcal Disease: A Narrative Review of Clinical and Real-World Experience with the MenACWY-CRM Conjugate Vaccine. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2022 Apr;11(2):639–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34591258>
 53. Hedari CP, Khinkarly RW, Dbaibo GS. Meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine: a new conjugate vaccine against invasive meningococcal disease. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2014;7:85–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24729718>
 54. Plataforma de contratación del Estado. Anuncio de licitación del Acuerdo Marco para la selección de suministradores de vacunas de calendario y otras para determinados órganos de contratación de la Administración General de Estado, las ciudades de Ceuta y Melilla y varias Comunidades Autónomas [Internet]. 2016. Available from: https://contrataciondelestado.es/wps/wcm/connect/2462d145-06e6-4f5a-b03e-4fdd3e0debd8/DOC_CN2016-388641.pdf?MOD=AJPERES
 55. Ministerio de Sanidad. «BOE» núm. 181, de 30 de julio de 2021. Anuncio de licitación de: Ministerio de Sanidad. Objeto: Acuerdo marco para la selección de suministradores de vacunas de calendario y otras para determinados órganos de contratación de la AGE, las ciudades de Ceuta. 2021.
 56. Ivanova-Markova Y, González-Domínguez A, Hidalgo A, Sánchez R, García-Agua N, García-Ruiz AJ, et al. Cost of illness of invasive meningococcal disease caused by serogroup B *Neisseria meningitidis* in Spain. *Vaccine* [Internet]. 2021 Dec 20;39(52):7646–54. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34794819>

57. Ruiz-Montero R, Epstein D, Guzmán Herrador B, Espín Balbino J. Evaluación económica de la inclusión en el calendario vacunal de 4CMenB (Bexsero®) en España. *Gac Sanit.* 2020;34(4):318–25.
58. Ramos-Goñi JM, Craig BM, Oppe M, Ramallo-Fariña Y, Pinto-Prades JL, Luo N, et al. Handling Data Quality Issues to Estimate the Spanish EQ-5D-5L Value Set Using a Hybrid Interval Regression Approach. *Value Heal.* 2017;1–9.
59. Tu HAT, Deeks SL, Morris SK, Striffler L, Crowcroft N, Jamieson FB, et al. Economic evaluation of meningococcal serogroup B childhood vaccination in Ontario, Canada. *Vaccine* [Internet]. 2014;32(42):5436–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.07.096>
60. Christensen H, Trotter CL, Hickman M, Edmunds WJ, Trotter CL, Tu HAT, et al. Modelling the cost-effectiveness of catch-up ‘MenB’ (Bexsero) vaccination in England. *Vaccine* [Internet]. 2016 Oct 9;34(4):683–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2018.09.020>
61. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. Decision modelling for health economic evaluation. New York: Oxford University Press; 2006.
62. Instituto Nacional de Estadística (INE). Población residente en España a 1 de enero, por sexo, edad y año. Resultados por comunidades autónomas: serie 2020-2035 [Internet]. Available from: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=36680>
63. Shepard CW, Ortega-Sanchez IR, Scott RD, Rosenstein NE. Cost-effectiveness of conjugate meningococcal vaccination strategies in the United States. *Pediatrics.* 2005;115(5):1220–32.
64. Delea TE, Weycker D, Atwood M, Neame D, Alvarez FP, Forget E, et al. Cost-effectiveness of alternate strategies for childhood immunization against meningococcal disease with monovalent and quadrivalent conjugate vaccines in Canada. *PLoS One.* 2017;12(5):1–17.
65. Hepkema H, Pouwels KB, van der Ende A, Westra TA, Postma MJ. Meningococcal Serogroup A, C, W135 and Y Conjugated Vaccine: A Cost-Effectiveness Analysis in the Netherlands. Vol. 8, *PLoS ONE.* 2013.
66. De Wals P, Zhou Z. Cost-effectiveness Comparison of Monovalent C Versus Quadrivalent ACWY Meningococcal Conjugate Vaccination in Canada. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(7):e203–7.
67. De Wals P, Coudeville L, Trottier P, Chevat C, Erickson LJ, Nguyen VH. Vaccinating adolescents against meningococcal disease in Canada: A cost-effectiveness analysis. *Vaccine* [Internet].

- 2007;25(29):5433–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.04.071>
68. Cheng WY, Chang R, Novy P, O'Connor C, Duh MS, Hoge CS. Determinants of Meningococcal ACWY vaccination in adolescents in the US: completion and compliance with the CDC recommendations. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2020;16(1):176–88. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1632679>
 69. Brennan OC, Moore JE, Millar BC. Does social deprivation correlate with meningococcal MenACWY, Hib/MenC and 4CMenB/Meningococcal Group B vaccine uptake in Northern Ireland? *Ulster Med J*. 2022;91(1):9–18.
 70. Shen J, Begum N, Ruiz-Garcia Y, Martinon-Torres F, Bekkat-Berkani R, Meszaros K. Range of invasive meningococcal disease sequelae and health economic application - a systematic and clinical review. *BMC Public Health* [Internet]. 2022 May 31;22(1):1078. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35641955>
 71. Bauwens J, de Lusignan S, Sherlock J, Ferreira F, Künzli N, Bonhoeffer J. Adherence to the paediatric immunisation schedule in England. *Vaccine X* [Internet]. 2021;9:100125. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2021.100125>
 72. Shen J, Begum N, Ruiz-Garcia Y, Martinon-Torres F, Bekkat-Berkani R, Meszaros K. Range of invasive meningococcal disease sequelae and health economic application – a systematic and clinical review. *BMC Public Health* [Internet]. 2022;22(1):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13342-2>
 73. COMET Database [Internet]. Available from: <https://www.comet-initiative.org/Studies/Details/633>
 74. Kaufman J, Ryan R, Lewin S, Bosch-Capblanch X, Glenton C, Cliff J, et al. Identification of preliminary core outcome domains for communication about childhood vaccination: An online Delphi survey. *Vaccine* [Internet]. 2018;36(44):6520–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X17310940>
 75. European Medicines Agency (EMA). Nimenrix (Vacuna conjugada frente al meningococo de los grupos A, C, W-135 e Y). EMA/402486/2019. EMA/H/C/002226; 2019.
 76. Knuf M, Rämert M, Breinholt Stærke N, Bertrand-Gerentes I, Thollot Y, B'Chir S, et al. Comparing the meningococcal serogroup C immune response elicited by a tetanus toxoid conjugate quadrivalent meningococcal vaccine (MenACYW-TT) versus a quadrivalent or monovalent C tetanus toxoid conjugate

- meningococcal vaccine in healthy meningococcal va. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2022 Nov 30;18(5):2052657. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35445641>
77. Pinilla J, García-Altés A. La evaluación de políticas públicas. Informe SESPAS 2010. *Gac Sanit.* 2010;24(SUPPL 1):114–9.
 78. García-Altés A, Navas E, Soriano M. Evaluación económica de intervenciones de salud pública. *Gac Sanit.* 2011;25(SUPPL 1):25–31.
 79. Nymark LS, Sharma T, Miller A, Enemark U, Griffiths UK. Inclusion of the value of herd immunity in economic evaluations of vaccines. A systematic review of methods used. Vol. 35, *Vaccine*. 2017. p. 6828–41.
 80. Daniels N, Porteny T, Urritia J. Expanded HTA: Enhancing Fairness and Legitimacy. *Int J Heal policy Manag* [Internet]. 2015 Nov 6;5(1):1–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26673643>
 81. Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC. Preparing and Updating Systematic Reviews of Randomized Controlled Trials of Health Care [Internet]. Vol. 71, *The Milbank Quarterly*. 1993 [cited 2021 Dec 17]. p. 411. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8413069/>
 82. Higgins J, Green S, Scholten R. Chapter 3. Maintaining reviews: updates, amendments and feedback [Internet]. Version 5. *Cochrane Collaboration*; 2011 [cited 2021 Dec 17]. Available from: https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_3/3_maintaining_reviews_updates_amendments_and_feedback.htm
 83. Becker M, Neugebauer EAM, Eikermann M. Partial updating of clinical practice guidelines often makes more sense than full updating: a systematic review on methods and the development of an updating procedure. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2014 Jan;67(1):33–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24125894>
 84. Vernooij RW, Sanabria AJ, Solà I, Alonso-Coello P, Martínez García L. Guidance for updating clinical practice guidelines: a systematic review of methodological handbooks. *Implement Sci* [Internet]. 2014 Dec 2;9(1):3. Available from: <https://implementationscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-5908-9-3>
 85. (NICE) NI for H and CE. Interim addendum Procedures for the review of commercial and managed access requests. 2018;
 86. (NICE) NI for H and CE. Guide to the processes of technology

- appraisal: Process and methods. 2014; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/pmg19/resources/guide-to-the-processes-of-technology-appraisal-pdf-72286663351237>
87. Collaboration C. Editorial and publishing policy resource. 2016.
88. Alonso-Coello P, Martínez García L, Carrasco JM, Solà I, Qureshi S, Burgers JS. The updating of clinical practice guidelines: insights from an international survey. *Implement Sci* [Internet]. 2011 Dec 13;6(1):107. Available from: <https://implementationscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-5908-6-107>

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda de evaluaciones económicas

MEDLINE

1	exp infant/ or exp child/ or exp child, preschool/ or exp pediatrics/ or exp adolescent/	3849131
2	(young person or young people).tw.	32840
3	(youth\$ or juvenile\$ or adolescen\$ or teenage\$).tw.	464957
4	(child or children or infan* or newborn* or new-born* or baby or babies or neonat* or childhood or pre-school child or pre-school going children or pre-schooler or pre-schoolers or preschool child or preschool child institution or preschooler or community paediatrics or community pediatrics or paediatric aspect or paediatric care or paediatric educating or paediatric education or paediatric institute or paediatric internship or paediatric perspective or paediatric practice or paediatric research or paediatric service or paediatrics or paediatrics department or pediatric aspect or pediatric care or pediatric educating or pediatric education or pediatric institute or pediatric internship or pediatric practice or pediatric research or pediatric service or pediatrics or pediatrics department or pediatry or social pediatry or well baby clinic or toddler or toddlers or nurse school* or kindergar*).ti,ab,de.	3267306
5	1 or 2 or 3 or 4	4546218
6	exp Mass Vaccination/ or exp Vaccines/ or exp Vaccination/	286176
7	(vaccination or vaccination policy or vaccination program or vaccination programme or vaccinothrapy or virus vaccination or immunization or immunisation or immunisation efficiency or immunisation prophylaxis or immunisation schedule or immunization or immunization efficiency or immunization prophylaxis or immunization schedule or immunostimulation therapy or reimmunisation or reimmunization or standard immunization program or mass immunisation or mass immunization or mass vaccination or inactivated vaccine or attenuated vaccine).ti,ab,de.	293673
8	6 or 7	404361
9	Meningococcal Infections/	6614
10	Meningitis, Meningococcal/	5265

11	exp Neisseria meningitidis/	10013
12	meningoco*.mp.	17350
13	(invasive meningococcal disease or IMD).ti,ab.	3249
14	Neisseria mening*.mp.	12833
15	N mening*.mp.	2957
16	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	23633
17	8 and 16	7027
18	exp Meningococcal Vaccines/	3758
19	Meningococcal Infections/pc [Prevention & Control]	1944
20	(meningoco* vaccin* or Nimenrix or Menveo or Bexsero).ti,ab,de.	4356
21	((quadrivalent ACWY or mening* conjugate or MenB) and vaccin*).ti,ab.	913
22	18 or 19 or 20 or 21	5135
23	17 or 22	7515
24	5 and 23	4383
25	systematic\$ review\$.ti,ab.	244368
26	meta-analysis as topic/	21132
27	meta-analytic\$.ti,ab.	8722
28	meta-analysis.ti,ab,pt.	227173
29	metanalysis.ti,ab.	415
30	metaanalysis.ti,ab.	1740
31	meta analysis.ti,ab.	197325
32	meta-synthesis.ti,ab.	1211
33	metasynthesis.ti,ab.	400
34	meta synthesis.ti,ab.	1211
35	meta-regression.ti,ab.	10772
36	metaregression.ti,ab.	856
37	meta regression.ti,ab.	10772
38	(synthes\$ adj3 literature).ti,ab.	4816
39	(synthes\$ adj3 evidence).ti,ab.	14485
40	integrative review.ti,ab.	4088
41	data synthesis.ti,ab.	13089
42	(research synthesis or narrative synthesis).ti,ab.	5289

43	(systematic study or systematic studies).ti,ab.	13810
44	(systematic comparison\$ or systematic overview\$).ti,ab.	4048
45	evidence based review.ti,ab.	2254
46	comprehensive review.ti,ab.	20531
47	critical review.ti,ab.	17994
48	quantitative review.ti,ab.	759
49	structured review.ti,ab.	953
50	realist review.ti,ab.	461
51	realist synthesis.ti,ab.	292
52	or/25-51	450366
53	review.pt.	2964070
54	medline.ab.	144627
55	pubmed.ab.	168017
56	cochrane.ab.	112188
57	embase.ab.	126887
58	cinahl.ab.	37008
59	psyc?lit.ab.	917
60	psyc?info.ab.	49074
61	(literature adj3 search\$).ab.	78675
62	(database\$ adj3 search\$).ab.	81222
63	(bibliographic adj3 search\$).ab.	3247
64	(electronic adj3 search\$).ab.	28706
65	(electronic adj3 database\$).ab.	39771
66	(computeri?ed adj3 search\$).ab.	3780
67	(internet adj3 search\$).ab.	3906
68	included studies.ab.	35080
69	(inclusion adj3 studies).ab.	21612
70	inclusion criteria.ab.	111152
71	selection criteria.ab.	33687
72	predefined criteria.ab.	2316
73	predetermined criteria.ab.	1187
74	(assess\$ adj3 (quality or validity)).ab.	99196

75	(select\$ adj3 (study or studies)).ab.	80797
76	(data adj3 extract\$).ab.	83035
77	extracted data.ab.	18165
78	(data adj2 abstracted).ab.	6088
79	(data adj3 abstraction).ab.	2034
80	published intervention\$.ab.	223
81	((study or studies) adj2 evaluat\$).ab.	222438
82	(intervention\$ adj2 evaluat\$).ab.	13692
83	confidence interval\$.ab.	500338
84	heterogeneity.ab.	203345
85	pooled.ab.	112024
86	pooling.ab.	14723
87	odds ratio\$.ab.	326017
88	(Jadad or coding).ab.	214460
89	or/54-88	1771053
90	53 and 89	294285
91	review.ti.	596178
92	91 and 89	214264
93	(review\$ adj4 (papers or trials or studies or evidence or intervention\$ or evaluation\$)).ti.ab.	227582
94	52 or 90 or 92 or 93	726675
95	letter.pt.	1175282
96	editorial.pt.	600792
97	comment.pt.	957822
98	95 or 96 or 97	2050081
99	94 not 98	709602
100	exp animals/ not humans/	4985821
101	99 not 100	693048
102	Economics/	27438
103	costs.mp. and cost analysis/ [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	50528

104	Cost allocation/	2015
105	Cost-benefit analysis/	89073
106	Cost control/	21640
107	Cost savings/	12558
108	Cost of illness/	30572
109	Cost sharing/	2669
110	deductibles.mp. and coinsurance/ [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	1825
111	Medical savings accounts/	544
112	Health care costs/	43073
113	Direct service costs/	1218
114	Drug costs/	17129
115	Employer health costs/	1097
116	Hospital costs/	11804
117	Health expenditures/	22746
118	Capital expenditures/	2000
119	Value of life/	5782
120	exp economics, hospital/	25539
121	exp economics, medical/	14333
122	Economics, nursing/	4013
123	Economics, pharmaceutical/	3060
124	exp "fees and charges"/	31090
125	exp budgets/	13987
126	(low adj cost).mp.	73634
127	(high adj cost).mp.	17443
128	(health?care adj cost\$).mp.	14408
129	(fiscal or funding or financial or finance).tw.	174762
130	(cost adj estimate\$).mp.	2568
131	(cost adj variable).mp.	48
132	(unit adj cost\$).mp.	2876

133	(economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.	360662
134	or/102-133	843530
135	24 and 101	151
136	24 and 134	285

EMBASE

#2	'adolescent'/exp	1813987
#3	'young person':ti,ab OR 'young people':ti,ab	47178
#4	youth\$:ti,ab OR juvenile\$:ti,ab OR adolescen\$:ti,ab OR teenage\$:ti,ab	381325
#5	child:ti,ab OR children:ti,ab OR infan*:ti,ab OR newborn*:ti,ab OR 'new-born':ti,ab OR baby:ti,ab OR babies:ti,ab OR neonat*:ti,ab OR childhood:ti,ab OR 'pre-school child':ti,ab OR 'pre-school going children':ti,ab OR 'pre-schooler':ti,ab OR 'pre-schoolers':ti,ab OR 'preschool child':ti,ab OR 'preschool child institution':ti,ab OR preschooler:ti,ab OR 'community paediatrics':ti,ab OR 'community pediatrics':ti,ab OR 'paediatric aspect':ti,ab OR 'paediatric care':ti,ab OR 'paediatric educating':ti,ab OR 'paediatric education':ti,ab OR 'paediatric institute':ti,ab OR 'paediatric internship':ti,ab OR 'paediatric perspective':ti,ab OR 'paediatric practice':ti,ab OR 'paediatric research':ti,ab OR 'paediatric service':ti,ab OR paediatrics:ti,ab OR 'paediatrics department':ti,ab OR 'pediatric aspect':ti,ab OR 'pediatric care':ti,ab OR 'pediatric educating':ti,ab OR 'pediatric education':ti,ab OR 'pediatric institute':ti,ab OR 'pediatric internship':ti,ab OR 'pediatric practice':ti,ab OR 'pediatric research':ti,ab OR 'pediatric service':ti,ab OR pediatrics:ti,ab OR 'pediatrics department':ti,ab OR pediatry:ti,ab OR 'social pediatry':ti,ab OR 'well baby clinic':ti,ab OR toddler:ti,ab OR toddlers:ti,ab OR 'nurse school':ti,ab OR kindergar*:ti,ab,de	2772884
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	4000636
#7	'mass immunization'/exp	4175
#8	'vaccine'/exp	393625
#9	'vaccination'/exp	210928
#10	vaccination:ti,ab,de OR 'vaccination policy':ti,ab,de OR 'vaccination program':ti,ab,de OR 'vaccination programme':ti,ab,de OR vaccinotherapy:ti,ab,de OR 'virus vaccination':ti,ab,de OR immunisation:ti,ab,de OR 'immunisation efficiency':ti,ab,de OR 'immunisation prophylaxis':ti,ab,de OR 'immunisation schedule':ti,ab,de OR immunization:ti,ab,de OR 'immunization	416671

	efficiency':ti,ab,de OR 'immunization prophylaxis':ti,ab,de OR 'immunization schedule':ti,ab,de OR 'immunostimulation therapy':ti,ab,de OR reimmunisation:ti,ab,de OR reimmunization:ti,ab,de OR 'standard immunization program':ti,ab,de OR 'mass immunisation':ti,ab,de OR 'mass immunization':ti,ab,de OR 'mass vaccination':ti,ab,de OR 'inactivated vaccine':ti,ab,de OR 'attenuated vaccine':ti,ab,de	
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	578182
#12	'meningococcosis'/exp	14338
#13	'epidemic meningitis'/exp	4361
#14	'neisseria meningitidis'/exp	16273
#15	meningoco*:ti,ab	16285
#16	'invasive meningococcal disease':ti,ab OR imd:ti,ab	4436
#17	'neisseria mening*':ti,ab	9491
#18	'n mening*':ti,ab	3483
#19	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	32225
#20	#11 AND #19	10526
#21	'meningococcus vaccine'/exp	7907
#22	'meningoco* vaccin*':ti,ab OR nimenrix:ti,ab OR menveo:ti,ab OR bexsero:ti,ab	1942
#23	('quadrivalent acwy':ti,ab OR 'mening* conjugate':ti,ab OR menb:ti,ab) AND vaccin*:ti,ab	1091
#24	#21 OR #22 OR #23	8468
#25	#20 OR #24	12528
#26	#6 AND #25	5244
#27	'systematic review':ti,ab	140378
#28	'systematic* literature review*':ti,ab	11845
#29	'systematic review'	235143
#30	'systematic review (topic)'	22481
#31	'meta analysis'	226151
#32	'meta analysis (topic)'	38062
#33	'meta-analytic*':ti,ab	0
#34	'meta-analysis':ti,ab	147324
#35	'metanalysis':ti,ab	470
#36	'metaanalysis':ti,ab	6956
#37	'meta analysis':ti,ab	147324
#38	'meta-synthesis':ti,ab	674
#39	'metasynthesis':ti,ab	288
#40	'meta synthesis':ti,ab	674
#41	'meta-regression':ti,ab	7133

#42	'metaregression':ti,ab	869
#43	'meta regression':ti,ab	7133
#44	(synthes* NEAR/3 literature):ti,ab	3131
#45	(synthes* NEAR/3 evidence):ti,ab	9063
#46	(synthes* NEAR/2 qualitative):ti,ab	2081
#47	'integrative review':ti,ab	2021
#48	'data synthesis':ti,ab	11899
#49	'research synthesis':ti,ab OR 'narrative synthesis':ti,ab	2367
#50	'systematic study':ti,ab OR 'systematic studies':ti,ab	11476
#51	'systematic comparison':ti,ab OR 'systematic overview':ti,ab	3155
#52	(systematic NEAR/2 search):ti,ab	25055
#53	'systematic* literature research':ti,ab	267
#54	(review NEAR/3 'scientific literature'):ti,ab	1594
#55	('literature review' NEAR/2 'side effect*'):ti,ab	16
#56	('literature review' NEAR/2 'adverse effect*'):ti,ab	3
#57	('literature review' NEAR/2 'adverse event*'):ti,ab	13
#58	('evidence-based' NEAR/2 'review'):ti,ab	3289
#59	'comprehensive review':ti,ab	13949
#60	'critical review':ti,ab	16112
#61	'critical analysis':ti,ab	8011
#62	'quantitative review':ti,ab	693
#63	'structured review':ti,ab	943
#64	'realist review':ti,ab	226
#65	'realist synthesis':ti,ab	153
#66	('pooled' NEAR/2 'analysis'):ti,ab	16721
#67	('pooled data' NEAR/6 (studies OR trials)):ti,ab	2574
#68	'medline':ti,ab AND (('inclusion' NEAR/3 'criteria'):ti,ab)	21167
#69	('search' NEAR/1 (strateg* OR term*)):ti,ab	32282
#70	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69	457479
#71	medline:ab	117904
#72	pubmed:ab	10739
#73	cochrane:ab	81877
#74	embase:ab	85375
#75	cinahl:ab	24103
#76	psyc*lit:ab	981

#77	psyc*info:ab	22035
#78	lilacs:ab	6467
#79	('literature' NEAR/3 'search*'):ab	62004
#80	('database*' NEAR/3 'search*'):ab	59334
#81	('bibliographic' NEAR/3 'search*'):ab	2483
#82	('electronic' NEAR/3 'search*'):ab	21355
#83	('electronic' NEAR/3 'database*'):ab	30557
#84	(computer*ed NEAR/3 search*):ab	397
#85	(internet NEAR/3 search*):ab	3725
#86	'included studies':ab	22012
#87	('inclusion' NEAR/3 'studies'):ab	15994
#88	'inclusion criteria':ab	118072
#89	'selection criteria':ab	32413
#90	'predefined criteria':ab	2281
#91	'predetermined criteria':ab	1189
#92	('assess*' NEAR/3 (quality OR validity)):ab	8816
#93	('select*' NEAR/3 (study OR studies)):ab	75318
#94	(data NEAR/3 extract*):ab	69351
#95	'extracted data':ab	15268
#96	(data NEAR/2 abstracted):ab	7688
#97	(data NEAR/2 abstraction):ab	1913
#98	'published intervention*':ab	186
#99	((study OR studies) NEAR/2 evaluat*):ab	228343
#100	(intervention* NEAR/2 evaluat*):ab	13426
#101	'confidence interval*':ab	420556
#102	heterogeneity:ab	179084
#103	pooled:ab	103902
#104	pooling:ab	14084
#105	'odds ratio*':ab	286543
#106	jadad:ab OR coding:ab	191297
#107	'evidence-based':ti,ab	12133
#108	#71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107	1711144
#109	review:it	2406018
#110	#108 AND #109	212231
#111	review:ti	470629
#112	#108 AND #111	134545

#113	(review* NEAR/10 (papers OR trials OR 'trial data' OR studies OR evidence OR intervention* OR evaluation* OR outcome* OR findings)):ti,ab	471317
#114	(retriev* NEAR/10 (papers OR trials OR studies OR evidence OR intervention* OR evaluation* OR outcome* OR findings)):ti,ab	24977
#115	#70 OR #110 OR #112 OR #113 OR #114	883917
#116	letter:it	1029535
#117	'editorial':it	574059
#118	#116 OR #117	1603594
#119	#115 NOT #118	867037
#120	('animal' OR 'nonhuman') NOT 'human'/exp	6061693
#121	#119 NOT #120	833568
#122	'cochrane database of systematic reviews':jt OR 'the cochrane database of systematic reviews':jt	19732
#123	#121 NOT #122	816233
#124	'conference abstract':it	3186763
#125	#123 NOT #124	1000968
#126	'health economics'	72626
#127	'economic evaluation'/exp	277694
#128	'health care cost'/exp	267182
#129	'pharmacoeconomics'	8899
#130	#126 OR #127 OR #128 OR #129	534401
#131	econom*:ti,ab OR cost:ti,ab OR costs:ti,ab OR costly:ti,ab OR costing:ti,ab OR price:ti,ab OR prices:ti,ab OR pricing:ti,ab OR pharmacoeconomic*:ti,ab	910276
#132	expenditure*:ti,ab NOT energy:ti,ab	35148
#133	(value NEAR/2 money):ti,ab	2132
#134	budget*:ti,ab	33921
#135	#131 OR #132 OR #133 OR #134	942835
#136	#130 OR #135	1189421
#137	letter:it	1030882
#138	editorial:it	575002
#139	note:it	720613
#140	#137 OR #138 OR #139	2326497
#141	#136 NOT #140	1092010
#142	(metabolic NEAR/1 cost):ti,ab	135
#143	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ti,ab	4119
#144	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ti,ab	287
#145	#142 OR #143 OR #144	33135

#146	#141 NOT #145	1085117
#147	'animal'	5756073
#148	'animal experiment'/exp	2284396
#149	'nonhuman'	5582798
#150	rat:ti,ab,lnk OR rats:ti,ab,lnk OR mouse:ti,ab,lnk OR mice:ti,ab,lnk OR hamster:ti,ab,lnk OR hamsters:ti,ab,lnk OR animal:ti,ab,lnk OR animals:ti,ab,lnk OR dog:ti,ab,lnk OR dogs:ti,ab,lnk OR cat:ti,ab,lnk OR cats:ti,ab,lnk OR bovine:ti,ab,lnk OR sheep:ti,ab,lnk	4131677
#151	#147 OR #148 OR #149 OR #150	8744591
#152	'human'/exp	19938595
#153	'human experiment'	419667
#154	#152 OR #153	19940149
#155	#151 NOT (#151 AND #154)	6527052
#156	#146 NOT #155	989908
#157	'09598146':is	58889
#158	'1469493x':is OR '13665278':is	2094
#159	17561833:is	26741
#160	#157 OR #158 OR #159	98353
#161	#156 NOT #160	983104
#162	'conference abstract':it	3190019
#163	#161 NOT #162	1064496
#164	#26 AND #125	302
#165	#26 AND #163	519

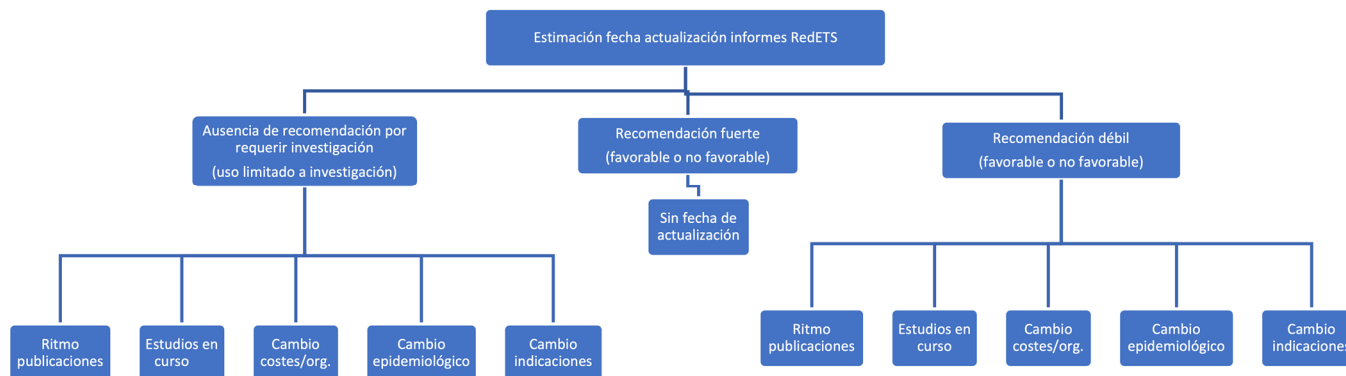
WOS

1	TS=((child or children or infan* or newborn* or new-born* or baby or babies or neonat* or childhood or pre-school child or pre-school going children or pre-schooler or pre-schoolers or preschool child or preschool child institution or preschooler or community paediatrics or community pediatrics or paediatric aspect or paediatric care or paediatric educating or paediatric education or paediatric institute or paediatric internship or paediatric perspective or paediatric practice or paediatric research or paediatric service or paediatrics or paediatrics department or pediatric aspect or pediatric care or pediatric educating or pediatric education or pediatric institute or pediatric internship or pediatric practice or pediatric research or pediatric service or pediatrics or pediatrics department or pediatry or social	2778768
---	--	---------

	pediatry or well baby clinic or toddler or toddlers or nursey school* or kindergar*))	
2	TS= (young person or young people)	141282
3	TS= (youth\$ or juvenile\$ or adolescen\$ or teenage\$)	560836
4	#1 OR #2 OR #3	3240333
5	TS= (vaccination or vaccination policy or vaccination program or vaccination programme or vaccinothrapy or virus vaccination or immunization or immunisation or immunisation efficiency or immunisation prophylaxis or immunisation schedule or immunization or immunization efficiency or immunization prophylaxis or immunization schedule or immunostimulation therapy or reimmunisation or reimmunization or standard immunization program or mass immunisation or mass immunization or mass vaccination or inactivated vaccine or attenuated vaccine)	275175
6	TS=(meningoco*)	13751
7	TS=((invasive meningococcal disease or IMD))	6854
8	TS=(Neisseria mening*)	11625
9	TS=(N mening*)	9289
10	#9 OR #8 OR #7 OR #6	30341
11	#10 AND #5	4545
12	TS=((meningoco* vaccin* or Nimenrix or Menveo or Bexsero))	5699
13	TS=(((quadrivalent ACWY or mening* conjugate or MenB) and vaccin*))	4625
14	#12 OR #13	776
15	#11 OR #14	8407
16	#15 AND #4	4367
17	TI=(economic OR economics OR economy OR economical* OR pharmacoeconomic* OR cost OR costs OR expenditure OR expenditures OR budget OR expense OR expenses OR market OR spend OR spends OR spending OR payment OR payments OR out-of-pocket)	1110999
18	#16 AND #17	193
19	#15 AND #4 and Review Articles (Document Types)	528

Anexo 2. Estimación fecha de actualización de informes RedETS

Figura. Estimación fecha de actualización de informes de RedETS



Anexo 3. Lista de estudios excluidos de la revisión sistemática

Referencia	Razón principal de exclusión (texto completo)
Arifin SMN, Zimmer C, Trotter C, Colombini A, Sidikou F, LaForce FM, et al. Cost-Effectiveness of Alternative Uses of Polyvalent Meningococcal Vaccines in Niger: An Agent-Based Transmission Modeling Study. <i>Med Decis Mak</i> [Internet]. 2019 Jul 3;39(5):553–67.	Tecnología
Beck E, Klint J, Neine M, Garcia S, Meszaros K. Cost-Effectiveness of 4CMenB Infant Vaccination in England: A Comprehensive Valuation Considering the Broad Impact of Serogroup B Invasive Meningococcal Disease. <i>Value Heal</i> [Internet]. 2021 Jan;24(1):91–104. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301520344041	Serogrupo B
Boccalini S, Zanella B, Landa P, Amicizia D, Bechini A, Innocenti M, et al. Why the Anti-Meningococcal B Vaccination during Adolescence Should Be Implemented in Italy: An Overview of Available Evidence. <i>Microorganisms</i> [Internet]. 2020 Oct 29;8(11):1681. Disponible en: https://www.mdpi.com/2076-2607/8/11/1681	Diseño
Bos JM, Rümke HC, Welte R, Postma MJ, Jager JC. Health economics of a hexavalent meningococcal outer-membrane vesicle vaccine in children: Potential impact of introduction in the Dutch vaccination program. <i>Vol. 20, Vaccine</i> . 2001. p. 202–7.	Tecnología
Bovier PA, Wyss K, Au HJ. A cost-effectiveness analysis of vaccination strategies against <i>N. meningitidis</i> meningitis in sub-Saharan African countries. <i>Soc Sci Med</i> . 1999;48(9):1205–20.	Otro serogrupo distinto de B o ACWY
Breton M-C, Huang L, Snedecor SJ, Cornelio N, Fanton-Aita F. Cost-effectiveness of alternative strategies for vaccination of adolescents against serogroup B IMD with the MenB-FHbp vaccine in Canada. <i>Can J Public Heal</i> [Internet]. 2020 Apr 6;111(2):182–92. Available from: http://link.springer.com/10.17269/s41997-019-00275-4	Serogrupo B
Chung GS, Hutton DW. Epidemiological impact and cost-effectiveness of universal meningitis b vaccination among college students prior to college entry. <i>PLoS One</i> [Internet]. 2020;15(10 October):1–13.	Población
Colombini A, Badolo O, Gessner BD, Jaillard P, Seini E, Da Silva A. Costs and impact of meningitis epidemics for the public health system in Burkina Faso. <i>Vaccine</i> [Internet]. 2011 Jul;29(33):5474–80.	Diseño
Colombini A, Trotter C, Madrid Y, Karachaliou A, Preziosi M-P. Costs of <i>Neisseria meningitidis</i> Group A Disease and Economic Impact of Vaccination in Burkina Faso. <i>Clin Infect Dis</i> [Internet]. 2015 Nov 15;61(suppl_5):S473–82.	Otro serogrupo distinto de B o ACWY
Christensen H, Trotter CL. Modelling the cost-effectiveness of catch-up ‘MenB’ (Bexsero) vaccination in England. <i>Vaccine</i> [Internet]. 2017;35(2):208–11. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.11.076	Serogrupo B

Christensen H, Hickman M, Edmunds WJ, Trotter CL. Introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease: An economic and mathematical modelling study of potential impact. <i>Vaccine</i> [Internet]. 2013;31(23):2638–46. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.03.034	Serogrupo B
Christensen H, Trotter CL, Hickman M, Edmunds WJ. Re-evaluating cost effectiveness of universal meningitis vaccination (Bexsero) in England: modelling study. <i>BMJ</i> [Internet]. 2014 Oct 9;349(oct09 4):g5725–g5725. Available from: https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.g5725	Serogrupo B
Christensen H, Irving T, Koch J, Trotter CL, Ultsch B, Weidemann F, et al. Epidemiological impact and cost-effectiveness of universal vaccination with Bexsero® to reduce meningococcal group B disease in Germany. <i>Vaccine</i> [Internet]. 2016;34(29):3412–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.04.004	Serogrupo B
Gasparini R, Landa P, Amicizia D, Icardi G, Ricciardi W, de Waure C, et al. Vaccinating Italian infants with a new multicomponent vaccine (Bexsero®) against meningococcal B disease: A cost-effectiveness analysis. <i>Hum Vaccines Immunother</i> [Internet]. 2016;12(8):2148–61. Available from: https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1160177	Serogrupo B
Gibson E, Begum N, Sigmundsson B, Sackeyfio A, Hackett J, Rajaram S. Economic evaluation of pediatric influenza immunization program compared with other pediatric immunization programs: A systematic review. <i>Hum Vaccines Immunother</i> . 2016;12(5):1202–16.	Diseño
Ginsberg GM, Block C, Stein-Zamir C. Cost-utility analysis of a nationwide vaccination programme against serogroup B meningococcal disease in Israel. <i>Int J Public Health</i> . 2016;61(6):683–92	Serogrupo B
Hanquet G, Christensen H, Agnew E, Trotter C, Robays J, Dubois C, Devriese S, Van De Sande S, Thiry N. A quadrivalent vaccine against serogroup B meningococcal disease: a cost-effectiveness study. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2014. KCE Reports 231. D/2014/10.273/77.	Serogrupo B
Holubar M, Stavroulakis MC, Maldonado Y, Ioannidis JP a., Contopoulos-Ioannidis D. Impact of vaccine herd-protection effects in cost-effectiveness analyses of childhood vaccinations. A quantitative comparative analysis. <i>PLoS One</i> . 2017;12(3):1–22.	Diseño
Izquierdo G, Torres JP, Santolaya ME, Valenzuela MT, Vega J, Chomali M. Cost-effectiveness analysis of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine in hypothetic epidemic situation in a middle-income country. <i>Hum Vaccines Immunother</i> . 2015;11(4):875–83.	Serogrupo B
Jackson LA, Schuchat A, Gorsky RD, Wenger JD. Should college students be vaccinated against meningococcal disease? A cost-benefit analysis. <i>Am. J. Public Health</i> . 1995;85(6):843–5.	Diseño
Kuznik A, Ilyasu G, Lamorde M, Mahmud M, Musa BM, Nashabaru I, et al. Cost-effectiveness of expanding childhood routine immunization against <i>Neisseria meningitidis</i> serogroups C, W and Y with a quadrivalent conjugate vaccine in the African meningitis belt. <i>PLoS One</i> [Internet]. 2017;12(11):1–12.	Tecnología
Landa P, Boccalini S, Bonanni P, Bechini A, Zangrillo F, Marchini F, Lecini E, Iovine M, Lai PL, Amicizia D, Panatto D. Chapter 6: Clinical	Serogrupo B

and economic impact of meningococcal group B vaccination with Trumenba in adolescents. J PREV MED HYG. 2019;60(3):47-E61.	
Lecocq H, Parent du Châtelet I, Taha MK, Lévy-Bruhl D, Dervaux B. Epidemiological impact and cost-effectiveness of introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease in France. Vaccine [Internet]. 2016;34(19):2240–50. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.020	Serogrupo B
Leeds IL, Namasivayam V, Bamogo A, Sankhla P, Thayer WM. Cost Effectiveness of Meningococcal Serogroup B Vaccination in College-Aged Young Adults. Am. J. Prev. Med. [Internet]. 2019;56(2):196–204. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.amepre.2018.09.020	Serogrupo B
Boccalini S, Bechini A, Sartor G, Paolini D, Innocenti M, Bonanni P, et al. [Health Technology Assessment of meningococcal B vaccine (Trumenba®) in adolescent in Italy]. J Prev Med Hyg [Internet]. 2019 Dec;60(3 Suppl 2):E1–94.	Otros: Idioma
Miller MA, Shahab CK. Review of the cost effectiveness of immunisation strategies for the control of epidemic meningococcal meningitis. Pharmacoeconomics. 2005;23(4):333–43.	Medida de resultado
Moura Silveira M, McBride AJA, Trotter CL. Health impact and cost-effectiveness of introducing the vaccine (Bexsero) against MenB disease into the Brazilian immunization programme. Vaccine [Internet]. 2019 Oct;37(45):6783–6. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X19312861	Serogrupo B
Ortega-Sanchez IR, Meltzer MI, Shepard C, Zell E, Messonnier ML, Bilukha O, et al. Economics of an adolescent meningococcal conjugate vaccination catch-up campaign in the United States. Clin. Infect. Dis. 2008;46(1):1–13.	Población
Pouwels KB, Hak E, Van Der Ende A, Christensen H, Van Den Dobbelsteen GPJM, Postma MJ. Cost-effectiveness of vaccination against meningococcal B among Dutch infants: Crucial impact of changes in incidence. Hum Vaccines Immunother. 2013;9(5):1129–38	Serogrupo B
Régnier SA, Huels J. Potential impact of vaccination against Neisseria meningitidis on Neisseria gonorrhoeae in the United States: Results from a decision-analysis model. Hum Vaccines Immunother. 2014;10(12):3737–45.	Medida de resultado
Rudakova A V., Vilnits AA, Kharit SM, Lobzin Y V. Cost-effectiveness of meningococcal vaccination of infants in the Russian Federation. J Infektologii. 2021;13(4):113–20.	Otros: Idioma
Ruiz-Montero R, Epstein D, Guzmán Herrador B, Espín Balbino J. Evaluación económica de la inclusión en el calendario vacunal de 4CMenB (Bexsero®) en España. Gac Sanit. 2020;34(4):318–25	Serogrupo B
Scott RD, Meltzer MI, Erickson LJ, De Wals P, Rosenstein NE. Vaccinating first-year college students living in dormitories for Meningococcal diseasean economic analysis. Am J Prev Med. 2002;23(2):98–105.	Población
Scholz S, Schwarz M, Beck E, Meszaros K, Schneider M, Ultsch B, et al. Public Health Impact and Cost-Effectiveness Analysis of Routine Infant 4CMenB Vaccination in Germany to Prevent Serogroup B Invasive Meningococcal Disease. Infect Dis Ther [Internet]. 2022 Feb 7;11(1):367–87. Available from: https://link.springer.com/10.1007/s40121-021-00573-w	Serogrupo B

Si S, Zomer E, Fletcher S, Lee J, Liew D. Cost-effectiveness of meningococcal polysaccharide serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine in Australian adolescents. <i>Vaccine</i> [Internet]. 2019 Aug;37(35):5009–15.	Población
Skull SA, Butler JRG. Meningococcal vaccination for adolescents? An economic evaluation in Victoria. <i>J Paediatr Child Health</i> . 2001;37(5 SUPPL.):28–33.	Otro serogrupo distinto de B o ACWY
Tirani M, Meregaglia M, Melegaro A. Health and economic outcomes of introducing the new MenB vaccine (Bexsero) into the Italian routine infant immunisation programme. <i>PLoS One</i> . 2015;10(4):1–21	Serogrupo B
Tu HAT, Deeks SL, Morris SK, Strifler L, Crowcroft N, Jamieson FB, et al. Economic evaluation of meningococcal serogroup B childhood vaccination in Ontario, Canada. <i>Vaccine</i> [Internet]. 2014;32(42):5436–46. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.07.096	Serogrupo B
Wang B, Haji Ali Afzali H, Giles L, Marshall H. Lifetime costs of invasive meningococcal disease: A Markov model approach. <i>Vaccine</i> [Internet]. 2019 Oct;37(46):6885–93.	Diseño
Watle SV, Næss LM, Tunheim G, Caugant DA, Wisløff T. Cost-effectiveness of meningococcal vaccination of Norwegian teenagers with a quadrivalent ACWY conjugate vaccine. <i>Hum Vaccines Immunother</i> [Internet]. 2021;17(8):2777–87.	Población
Wise J. Meningitis B vaccine to be introduced in UK after U turn on its cost effectiveness. <i>BMJ</i> [Internet]. 2014 Mar 23;348(mar21 5):g2327–g2327.	Otros: Noticia

Anexo 4. Calidad metodológica de las evaluaciones económicas valorada con los criterios de Drummond et al.

Preguntas	Shepard 2005	Hepkema 2013	Delea 2017	De Wals 2017
1. ¿Hubo una pregunta bien definida que pudiera responderse?	Sí	Sí	Sí	Sí
2. ¿Se aportó una descripción global de las alternativas que competían entre sí?	Sí	Sí	Sí	Sí
3. ¿Se estableció la efectividad de los programas o servicios?	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente
4. ¿Se identificaron todos los costes y consecuencias relevantes de cada alternativa?	Sí	Sí	Sí	Parcialmente
5. ¿Se midieron con exactitud los costes y consecuencias en unidades físicas adecuadas?	Sí	Sí	Sí	Sí
6. ¿Se valoraron de forma creíble los costes y consecuencias?	Sí	Sí	Parcialmente	Sí
7. ¿Se ajustaron los costes y consecuencias según la distribución temporal?	Sí	Sí	Sí	Sí
8. ¿Se efectuó un análisis incremental de los costes y consecuencias de las alternativas?	Sí	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente
9. ¿Se tomó en cuenta la incertidumbre en las estimaciones de costes y consecuencias?	Sí	Sí	Sí	Sí
10. ¿Incluyó la presentación y discusión de los resultados del estudio todos los temas de interés para los usuarios?	Sí	Sí	Parcialmente	Parcialmente

Anexo 5. Revisiones del informe

Revisores externos

Revisor/a	Comentarios revisores/as	Respuestas autores
Aurelio Baricarte Gurrea	Echo en falta alguna alusión a que la introducción de 4CMenB en el calendario del SNS, que puede proteger frente a cepas de serogrupos ACYW y hacer menos eficiente la vacunación de tetravalente.	Gracias por el comentario. Se ha añadido un comentario en la sección de discusión del presente informe.
Marta Soler Soneira	- Declaración urgente dentro de la Comunidad Autónoma, pero no a nivel nacional, según protocolo de la RENAVE: La comunidad autónoma notificará los casos sospechosos, probables y confirmados de forma individualizada al CNE a través de la RENAVE y enviará la información de la encuesta epidemiológica de declaración del caso que se anexa con periodicidad semanal. La comunidad autónoma completará los datos de los casos durante el primer trimestre del año siguiente. La información de la enfermedad se consolidará una vez al año - Hacer referencia al protocolo de la RENAVE de esta enfermedad de declaración obligatoria (EMI): https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Enfer_Meningoc%C3%B3cica/Protocolo%20de%20Vigilancia%20de%20Enfermedad%20Meningoc%C3%B3cica.pdf	Gracias, se ha incluido en la introducción del informe.
Marta Soler Soneira	Existe otra vacuna autorizada, desconozco disponibilidad, pero sería correcto mencionarla: MENQUADFI SOLUCION INYECTABLE (a partir de 12 meses) https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1201483001	Gracias, se ha incluido en la introducción del informe.
Marta Soler Soneira	Frase difícil de entender, frase propopuesta: El estudio holandés de Hepkema et al [62], al comparar la vacunación sistemática frente a MenACWY a los 14 meses con la vacunación sistemática frente a MenC en el mismo grupo poblacional, obtiene que se ahorran costes desde la perspectiva social.	Se ha modificado la frase acorde a la recomendación de la revisora.

Revisor/a	Comentarios revisores/as	Respuestas autores
Ismael Huerta González	Solo se mencionan 2 de las 3 vacunas disponibles frente a MenACWY disponibles en España. Más adelante sí se menciona la participación de los 3 fabricantes	Gracias, se ha incluido en el informe la vacuna no mencionada en la versión anterior.
Ismael Huerta González	Teniendo en cuenta la amplia utilización privada de administrar 1 dosis de la vacuna MenACWY a los 12 meses de edad en España (en vez de la dosis establecida de MenC), que está asociada a inequidades en el acceso en función de parámetros sociales y económicos (como el nivel de renta), creo que debería añadirse otra pregunta de investigación a contestar: ¿La no introducción de la vacunación frente a MenACWY en población infantil daría lugar a problemas éticos, de pacientes, sociales, legales, organizacionales?	Gracias por el comentario. La pregunta de investigación se ha formulado en sentido positivo dado que la vacuna actualmente no está financiada para el territorio nacional y lo que se requiere es información sobre su hipotética introducción en el SNS.
Ismael Huerta González	Los periodos máximos de duración de la protección (10 años para MenACWY, 5 años para MenC) no están nada claros, están limitados por la duración de los estudios de seguimiento (que solo detectan la persistencia hasta un determinado momento, pero no la falta de protección a partir de ahí), y no existe ninguna razón biológica para que sea muy diferente entre una vacuna y la otra. Por otro lado, lo habitual es que vaya disminuyendo con el tiempo, y que la probabilidad de pasar de estado protegido a no protegido sería una función no lineal (generalmente logística) del tiempo transcurrido desde la última dosis. Por otro lado, debe tenerse en cuenta la protección indirecta derivada de la vacunación MenACWY en adolescentes (incluyendo la campaña de vacunación hasta los 18 años), que expandiría ese período de protección para ambas vacunas. En ese contexto, la evidencia empírica de la vacunación infantil frente a MenC es que la duración de la protección es bastante más larga. No obstante, es poco probable que aumentar la duración de la protección cambie sustancialmente el resultado del estudio.	Dada la ausencia de estudios en vida real con un seguimiento más largo, se ha tomado el valor de la duración máxima de la protección de las fichas técnicas de ambas vacunas. En el análisis de sensibilidad, incluso considerando una protección de toda la vida a partir de la vacunación, la RCEI continua muy por encima del umbral de coste-efectividad de 25 000 €/AVAC. Por tanto, variaciones en este parámetro, no llevan a variaciones en las conclusiones del informe.
Ismael Huerta González	En ningún momento se menciona la pauta concreta que se está evaluando, tan solo se indica que son 2 dosis en menores de 12 meses de edad. Pero la pauta actual del SNS es de 2 dosis de MenC a los 4 y 12 meses de edad; y la única pauta autorizada de 2 dosis con vacuna MenACWY es a los 6 y 12 meses de edad. Por ello, la mención continuada a lo largo de todo el documento de vacunación en menores de 12 meses de edad es incorrecta, ya que tanto la vacuna MenC como la MenACWY incluyen una dosis a los 12 meses de edad. La semántica correcta sería entonces la vacunación hasta los 12 meses de edad	Gracias por la apreciación. Se ha corregido la semántica a lo largo del informe.
Ismael Huerta González	Cuando se llevan más de 20 años con un calendario consolidado de vacunación infantil frente a MenC y posteriormente vacunación de adolescentes, primero con MenC y luego con MenACWY	A partir del comentario del revisor que coincide con la apreciación de otros

Revisor/a	Comentarios revisores/as	Respuestas autores
	(incluido un catch-up hasta 18 años), no parece muy razonable comparar las alternativas de vacunación con la no vacunación, ya que en ningún momento se va a plantear el dejar de vacunar (como mínimo con el calendario actual). La comparación más oportuna consistiría en partir de la situación actual y comparar diferentes alternativas para cambiar las pautas de vacunación (como en la mayoría de estudios encontrados). Esa es la situación real y el verdadero problema que hay que resolver. Por otro lado, en caso de querer construir un escenario de no vacunación no se puede utilizar la situación actual, sino la situación epidemiológica de antes del inicio de las vacunaciones frente a MenC, que comenzaron ya en la segunda mitad de 1997.	revisores, se ha decidido no incluir en el análisis coste-efectividad la alternativa de la No vacunación y realizar la evaluación económica comparando la vacunación frente a MenACWY con la vacunación frente a MenC (estrategia actual).
	No se han comparado todas las alternativas posibles, recomendadas o utilizadas en otros países, que amplían el campo de valoración para tomar decisiones más oportunas. Las alternativas a tener en cuenta serían: 1) Calendario actual del SNS (MenC 4-12 meses, MenACWY 12 años). 2) Cambio completo a MenACWY (MenACWY a los 6-12 meses y 12 años). 3) Cambio parcial a MenACWY (MenC a los 4 meses, MenACWY a los 12 meses y 12 años); esta es la propuesta actual de la AEP. 4) Finalizar la vacunación en <12 meses y seguir con MenC (MenC a los 12 meses, MenACWY a los 12 años); esta es una pauta similar a la que están usando en Reino Unido. 5) Finalizar la vacunación en <12 meses y cambiar a MenACWY (MenACWY a los 12 meses y 12 años); esta es la pauta que están usando en Holanda (en ese país con la primera dosis a los 14 meses).	En la presente evaluación económica se comparan las estrategias 1 versus 2 que comenta el revisor. La estrategia 3 se plantea en el análisis de sensibilidad. Las estrategias 4 y 5 no se solicitaron como parte de este informe por lo que no se añadieron entre las alternativas en comparación.
	Existe evidencia suficiente sobre la protección indirecta poblacional de la vacunación con MenC y con MenACWY en adolescentes; en esto se han basado los cambios en los calendarios de España y otros países, reduciendo las dosis en el primer año de vida. No hay tanta evidencia de protección indirecta poblacional de la vacunación en torno a los 12 meses de edad, pero hay indicaciones de protección indirecta, sobre los menores de 12 meses, cuando la vacunación a los 12 meses se combina con la vacunación en adolescencia. En esto se basan los calendarios de Reino Unido y Holanda. Por otro lado, la vacunación previa con MenACWY a los 12 meses de edad refuerza considerablemente la respuesta inmune de la dosis de MenACWY a los 12 años (datos de ficha técnica a los 10 años de recibir una dosis a los 12-23 meses). Por tanto, la combinación de	Gracias por el comentario. Lamentablemente y tal y como señala el revisor, dada la ausencia de evidencia científica que demuestre la protección indirecta en la actualidad, no se puede incluir este hecho de manera tajante en la evaluación económica del presente informe tal y como se menciona en la discusión.

Revisor/a	Comentarios revisores/as	Respuestas autores
	MenACWY a los 12 meses y los 12 años genera una sinergia inmunológica que va a mejorar la respuesta en adolescentes, con lo que se espera que esta dosis tenga mayor efectividad tanto en la protección directa, como en la protección indirecta (ampliando la protección poblacional). Aunque apenas hay evidencia empírica (los vacunados solo a los 12 meses aún no han recibido la dosis de la adolescencia), y es por tanto muy difícil de parametrizar, es una consideración que no se puede dejar de tener en cuenta.	
Laura Vallejo Torres	No parece coherente la conclusión de que “De acuerdo a la literatura científica revisada, la vacunación sistemática infantil frente a MenACWY no estaría justificada desde el punto de vista del coste-efectividad” cuando en Resultados del mismo abstract se indica que en 2 de los 4 estudios se encuentra “que la vacunación frente a MenACWY ahorra costes con respecto a la vacunación frente a MenC, en la infancia”.	Gracias por el comentario. Se ha modificado la redacción de la conclusión.
Laura Vallejo Torres	La estrategia de no vacunar no parece relevante para este estudio (la estrategia actual ya incluye la vacunación frente a MenC y con este informe no se quiere informar sobre el coste-efectividad de vacunar frente a MenC, sino de vacunar frente a MenACWY). Incluir la estrategia de no vacunar tiene muchas consecuencias sobre la conclusión final de este estudio: implica concluir que vacunar frente a MenC no es coste-efectivo.	A partir del comentario de la revisora que coincide con la apreciación de otros revisores, se ha decidido no incluir en el análisis coste-efectividad la alternativa de la No vacunación y realizar la evaluación económica comparando la vacunación frente a MenACWY con la vacunación frente a MenC (estrategia actual).

Industria

Industria	Alegaciones realizadas	Respuestas autores
GlaxoSmithKline	Si bien se entiende que en el momento de elaboración del documento no se disponía de esta información, con el ánimo de reflejar lo máximo posible la situación actual en nuestro país se sugiere mencionar que la vacunación frente a la EMI producida por la EMI por serogrupo B está también incluida en el calendario de vacunación.	Dado que en el momento de redacción del presente informe no se disponía de esa información se ha decidido no incluirlo.

Industria	Alegaciones realizadas	Respuestas autores
	Para ello se propone la siguiente reformulación del redactado del apartado: “Actualmente, en el calendario común de vacunación del Sistema Nacional de Salud (SNS) de nuestro país, están incluidas las vacunas frente a EMI por serogrupo B (MenB) a los 2, 4 y 12 meses, por serogrupo C (MenC) a los 4 y 12 meses y por serogrupo ACWY (MenACWY) a los 12 años de edad.” Referencias: 1- Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida. Calendario recomendado año 2023. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS). Diciembre de 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf	
GlaxoSmithKline	La OMS dispone de una hoja de ruta concreta de cara a los objetivos 2030 en la lucha contra la meningitis. En este sentido, para poder proporcionar información relevante, completa y transparente sobre el contexto de esta enfermedad, se propone incluir dichos objetivos en este apartado, para lo que se realiza una propuesta de redactado como sigue: “La OMS en su hoja de ruta de cara a los objetivos 2030 en la lucha contra la meningitis, establece una visión integral “Hacia un mundo libre de meningitis” basada en tres objetivos principales: • Eliminación de epidemias de meningitis bacteriana; • Reducción del número de casos de meningitis bacteriana prevenible por vacunación en un 50% y muertes en un 70%; • Reducción de la discapacidad y mejora de la calidad de vida tras la meningitis por cualquier causa.” Referencia: 1. WHO initiatives. Defeating meningitis by 2030. Disponible en: https://www.who.int/initiatives/defeating-meningitis-by-2030	En esta parte del informe se detallan las consecuencias y la epidemiología de la EMI causada por meningococo y no por otras causas por lo que los autores del presente informe consideran que añadir la información que se recomienda podría confundir al lector sin aportar un contexto adecuado.
GlaxoSmithKline	Desde GSK se valora positivamente que se reporten los resultados de coste-efectividad no solo desde la perspectiva del SNS si no también desde la social, de acuerdo con las principales guías metodológicas. No obstante, con respecto a la referencia utilizada para calcular los costes indirectos asociados a la fase aguda y secuelas (Ivanova-Markova et al 2021), deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones no mencionadas en el presente informe: • Como bien se menciona, este estudio fue específicamente realizado para la EMI causada por MenB. Si bien se entiende que se utilicen los resultados en ausencia de otros estudios que estimen la carga económica social en España asociada al resto de serogrupos (ACWY), debe mencionarse una importante limitación, y es que los resultados son dependientes de la incidencia de la enfermedad y	En el presente informe ya se especifica que la referencia utilizada para estimar el coste indirecto evalúa la EMI por serogrupo B. Por otro lado, los costes empleados representan únicamente la parte proporcional de costes indirectos y tal y como se observa en el informe, tener en cuenta la perspectiva social, no cambia las conclusiones sobre el coste-efectividad de la vacunación. Por tanto,

Industria	Alegaciones realizadas	Respuestas autores
	la distribución a lo largo de la vida, partiendo de los datos proporcionados por el RENAVE. Dado que el serogrupo B es el que más casos de EMI produce, y especialmente en la infancia, los resultados para ACWY probablemente serían diferentes, posiblemente de cuantía inferior. • Así mismo, indicar que de este estudio se está extrayendo solamente la parte proporcional a los costes indirectos calculados, si bien los resultados reportados incluyeron también los costes directos, puesto que se reportan los costes completos desde la perspectiva social. Debido a ello, en el presente informe se están mezclando metodologías provenientes de diferentes estudios para calcular el coste social asociado a la EMI, al sumar los costes directos de otros estudios, por lo que también debiera mencionarse como limitación. Debido a estas razones, se propone incluir en este apartado las limitaciones que comporta el uso de estos datos provenientes de la citada publicación, en el análisis realizado. Referencia: 1. Ivanova-Markova Y. et al. Cost of illness of invasive meningococcal disease caused by serogroup B neisseria meningitidis in Spain. Vaccine. 2021;39(52):7646-7654	el equipo de autores no considera relevante añadir consideraciones adicionales en relación a este aspecto.
GlaxoSmithKline	De cara a enmarcar el impacto presupuestario con información relevante para la toma de decisiones, se sugiere incluir una contextualización de los resultados obtenidos respecto de la inversión destinada a vacunas y el gasto sanitario total en nuestro país. En un reciente estudio realizado en España sobre el coste de vacunar a lo largo de la vida, se señala que la inversión destinada a vacunas no supera el 0,25% del gasto sanitario anual (1). Referencias: 1. Soler Soneira M et al. El coste de vacunar a lo largo de toda la vida en España. Rev Esp Salud Pública. 2020;94:e1-12	El equipo elaborador del presente informe no considera que esta contextualización sea parte del apartado de impacto presupuestario. Corresponden a las autoridades determinar si la inversión necesaria supone un incremento considerable o no del gasto sanitario total.
GlaxoSmithKline	El análisis de coste-efectividad debe ser una herramienta que contribuya a la toma de decisiones informadas, pero el económico no debe ser el único criterio tenido en cuenta a la hora de decidir la financiación de políticas públicas. De hecho, el documento sobre los “Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación en España”, señala todos los criterios que deben tenerse en cuenta para decidir la inclusión de una vacuna en calendario, siendo la evaluación económica (coste-efectividad) únicamente uno de estos criterios a tener en cuenta (1). Adicionalmente, tal y como señala el documento el valor de Ratio de Coste-Efectividad Incremental	Este hecho ya queda reflejado en la sección de discusión del presente informe.

Industria	Alegaciones realizadas	Respuestas autores
	(RCEI) tenido en cuenta en el presente análisis (25.000€/AVAC) no es un valor consensuado en España, y además puede no reflejar adecuadamente el valor que aportan las vacunas a la sociedad en comparación con otras tecnologías sanitarias, más aún en aquellas vacunas dirigidas a prevenir enfermedades con incidencia muy baja, de forma similar a lo que sucede con las enfermedades raras en lo relativo a fármacos. En estos casos, otras agencias evaluadoras como el NICE en Reino Unido disponen de diferentes umbrales de coste-efectividad bastante más elevados como disponibilidad a pagar (entre los 100.000-300.000€/AVAC) para valorar este tipo de problemas en salud/tecnologías sanitarias (2). En este sentido, se proponen incluir dichas consideraciones (2012-2016), con el ánimo de otorgar la máxima información posible. Referencias: 1. Grupo de Trabajo Criterios 2011, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2011. 2. Zhang K, Garau M. International cost-effectiveness thresholds and modifiers for HTA decision making OHE2020; Disponible en: https:// www.ohe.org/publications/international-cost-effectiveness-thresholds-and-modifiers-hta-decision-making	
GlaxoSmithKline	A pesar de que se entiende que no es el objetivo principal de este informe, se considera de relevancia, por potenciales implicaciones, mencionar un estudio de modelización realizado en Reino Unido, que analizó el impacto a largo plazo de diferentes estrategias de vacunación frente a la EMI en diferentes grupos de edad. Teniendo en cuenta la situación actual del Programa Nacional de Inmunización de Reino Unido frente a la EMI (vacunación con 4CMenB en lactantes y MenACWY en adolescentes), el estudio calculó el impacto en la reducción del número de casos de EMI en los siguientes supuestos: • Estrategias aisladas con 4CMenB: en lactantes o en adolescentes • Estrategias aisladas con MenACWY: en niños, o en adolescentes o en niños+adolescentes • Estrategia combinada actual Reino Unido: 4CMenB en lactantes + MenACWY adolescentes • Estrategia combinada 1: 4CMenB en lactantes + MenACWY niños y adolescentes • Estrategia combinada 2: 4CMenB lactantes y adolescentes + MenACWY adolescentes • Estrategia combinada 3: 4CMenB lactantes y adolescentes + MenACWY niños y adolescentes Como resultado, se obtuvo que las estrategias combinadas serían las que más casos por EMI prevendrían, y dentro de ellas en especial las combinadas 2 y 3. No obstante, entre ellas apenas hubo	El estudio referenciado por la industria, Beck et al, no cumple con los criterios de selección del presente informe por lo que no puede ser incluido.

Industria	Alegaciones realizadas	Respuestas autores
	diferencias en la reducción total de casos por EMI (38,5% estrategia 2 vs 38,9% estrategia 3), siendo por tanto más eficiente la estrategia 2 en cuanto a número de programas vacunales a poner en marcha para conseguir el resultado. De este modo, se concluyó que extender el programa de vacunación de 4CMenB en lactantes y MenACWY en adolescentes con un programa adicional para 4CMenB en adolescentes (estrategia combinada 2), permitiría la mayor reducción de casos por EMI. Dado que la epidemiología de Reino Unido puede considerarse similar a la española, en términos de incidencia relativa de serogrupos, se propone incluir esta información en el presente informe. Referencia: 1. Beck, E., et al. Modelling the impact of 4CMenB and MenACWY meningococcal combined vaccination strategies including potential 4CMenB cross-protection: an application to England. <i>Vaccine</i>, 2020;38(47), 7558-7568.	
Sanofi	En el título del presente informe se especifica que la evaluación llevada a cabo es un análisis de coste-efectividad de la vacunación sistemática frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupos A, C, W e Y en niños y niñas de 12 meses. Sin embargo, en los objetivos del informe se menciona ser un análisis coste-efectividad de la vacunación sistemática frente a MenACWY en niños y niñas menores de 12 meses. Finalmente, en ninguna sección del informe se especifica en qué mes de vida se vacuna a los niños y niñas en esta evaluación. Para una mayor comprensión de la evaluación llevada a cabo, recomendamos especificar en qué momento de la vida del niño o niña se ha tomado en cuenta la vacunación frente a Men ACWY.	Aceptado. Se ha aclarado en el informe.
	La información proporcionada en el informe sobre la disponibilidad de vacunas específicas para prevenir la EMI asociada a serogrupos A, C, W e Y no está actualizada. Actualmente en España existen tres vacunas comercializadas frente a los serogrupos ACWY. Sugerimos reformular: Actualmente están disponibles en España tres vacunas específicas para prevenir la EMI asociada a serogrupos A, C, W e Y: Nimenrix® (a partir de las 6 semanas de edad), MenQuadfi® (a partir de los 12 meses de edad) [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201483001/FT_1201483001.pdf] y Menveo® (a partir de 2 años de edad).	Aceptado. Se ha incluido la información en la sección correspondiente del presente informe.
Sanofi	En el presente informe se lleva a cabo una evaluación de forma agregada para todos los serogrupos de A, C, W e Y.	A pesar de que los resultados del informe se muestran de manera agregada para

Industria	Alegaciones realizadas	Respuestas autores
	Se recomienda llevar a cabo una evaluación por serogrupo, dónde los datos actualmente disponibles (incidencia de cada serogrupo y eficacias por serogrupos) permitan identificar de una forma más específica el impacto clínico y obtener conclusiones más precisas. En este abordaje se recomendaría usar: -Datos de incidencia por serogrupo: Actualmente se usan datos agregados de incidencia de Men ACWY, habiendo disponibles los datos por serogrupo que recomendaríamos usar (Ref: Resultados_Vigilancia_Enfer_Meningo (isci.es)). -Datos de eficacia por serogrupo: En el presente informe se usa una efectividad vacunal frente a MenACWY de 97,5% sin especificar de qué variable se trata. Consultando la referencia especificada, este valor coincide con el valor de la variable de eficacia, solamente, frente el grupo meningocócico A (Títulos de ABS_C después de dos dosis de Nimenrix administradas con 2 meses de diferencia). No obstante, recomendamos se especifique qué variable se ha utilizado para mayor claridad de la evaluación. Cualquiera de las vacunas actualmente comercializadas en España especifica su inmunogenicidad como variable subrogada de la eficacia desglosada por serogrupo. Por ello, sugerimos emplear estos datos para hacer una evaluación por serogrupo. -Resultados desagregados por serogrupo: Además, sería recomendable mostrar de manera desglosada los casos evitados por cada serogrupo y tipo de vacuna, ello ayudaría a aportar más claridad sobre los resultados del ejercicio.	facilitar la lectura y la toma de decisiones (dado que la alternativa objeto de estudio es la vacunación frente a los 4 serogrupo), los datos empleados en la parametrización del modelo se han tomado de manera desagregada por serogrupo. Estos datos, tal y como se indica en el informe, se solicitaron a la RENAVE quienes facilitaron los datos separados por serogrupo.
Sanofi	Por lo que respecta a la eficacia del serogrupo C, cabe destacar que la evidencia empleada en este informe no refleja la realidad de las vacunas que actualmente están siendo comercializadas en España. Existe un estudio de MenQuadfi® donde se demostró una inmunogenicidad superior frente la prevención de EMI por serogrupo C en comparación con otra vacuna MenACWY-TT (Nimenrix®) y MenC-TT (Neisvac-C®) frente a la vacuna MenC. MenQuadfi® demostró superioridad en las tasas de seroprotección y de los títulos de media geométrica (GMTs) en comparación con MenACWY-TT. Los resultados se evaluaron tanto en complemento humano (hSBA $\geq 1:8$) como en complemento de conejo (rSBA $\geq 1:8$). Además, MenQuadfi® demostró no inferioridad en las tasas de seroprotección rSBA (rSBA $\geq 1:8$) en comparación con MenC-TT, alcanzando ambas vacunas un nivel del 100%, y demostró superioridad de MenQuadfi® en los GMTs medido tanto en rSBA como hSBA (Ref: Markus Knuf, Mika Råmet, Nina Breinholt Stærke, Isabelle Bertrand- Gerentes, Yaël Thollot, Siham B'Chir, Habiba Arroum & Philipp Oster (2022) Comparing the meningococcal serogroup C immune response elicited by a	El estudio al que se hace referencia se publicó con fecha posterior a la realización del análisis, motivo por el cual no se incluyó. Se ha hecho una matización en la redacción del informe sobre este aspecto.

Industria	Alegaciones realizadas	Respuestas autores
	tetanus toxoid conjugate quadrivalent meningococcal vaccine (MenACYW-TT) versus a quadrivalent or monovalent C tetanus toxoid conjugate meningococcal vaccine in healthy meningococcal vaccine-naïve toddlers: A randomised, controlled trial, Human Vaccines & Immunotherapeutics, 18:5, 2052657, DOI: 10.1080/21645515.2022.2052657/ MenQuadfi, INN-Meningococcal Group A, C, W and Y conjugate vaccine (aemps.es) tabla 4). Por tanto, rogamos se tenga en cuenta esta información en la limitación mencionada en el siguiente párrafo, dónde se menciona que la efectividad de la tetravalente es ligeramente inferior a la monovalente (2030-2038) ya que no refleja la realidad de todas las vacunas MenACWY disponibles en España. MenQuadfi® sí ha demostrado mayor inmunogenicidad frente al serogrupo C. Y en cualquier caso, debería mencionarse eficacia, y no efectividad.	
Sanofi	El precio de las vacunas en los modelos de coste efectividad es una de las variables más sensibles sobre la ratio coste-efectividad incremental que se analiza. En el documento se especifica que la referencia tomada para las vacunas frente MenACWY es del Acuerdo Marco de vacunas de calendario para el periodo 2017-2019. Si bien el Acuerdo Marco se renovó en diciembre de 2015 y entró en vigor en 2016 con una duración de 3 años, prorrogable por un año más. Sugerimos incorporar el Acuerdo Marco actualmente vigente que entró en vigor en 2021 (Ref: BOE núm. 181, de 30 de julio de 2021, páginas 46393 a 46396/ V. Anuncios - A. Contratación del Sector Público/ Ministerio de Sanidad/ BOE-B-2021-34441). El precio máximo de licitación es igual al precio marcado en el anterior Acuerdo; 32,30€. No obstante, el precio de licitación medio español actualmente es inferior (Ref. de licitación con precio máximo menor: Servicio Andaluz de Salud Nº de expediente 0001204/2021), y ello impactaría significativamente en el Ratio Coste-Efectividad Incremental. Sugerimos tener en cuenta esta premisa en los análisis de sensibilidad en combinación con los puntos expuestos anteriormente	Se ha actualizado la referencia al Acuerdo Marco.
Sanofi	En España, como el informe indica, la tasa de incidencia en el serotipo W fue de 0,10 casos/100.000 habitantes, con el C se registró una tasa de incidencia de 0,09 casos/100.000 habitantes, y de 0,08 casos/100.000 habitantes para el serogrupo Y. Esta tasa de incidencia clasificaría esta enfermedad como una enfermedad ultra-huérfana (National Institute for Health and Care Excellence. Citizens Council Report Ultra Orphan Drugs. London 2004). Varios organismos internacionales se han pronunciado en que hay que aceptar ratios coste-efectividad mayores cuando se evalúan enfermedades con esta incidencia con la finalidad de que los pacientes	Este hecho ya queda reflejado en la sección de discusión del presente informe.

Industria	Alegaciones realizadas	Respuestas autores
	con enfermedades ultra-raras puedan tener acceso a tratamientos, del mismo modo que lo tienen enfermedades más prevalentes. Se sugiere varios criterios a cumplir por una enfermedad rara para que el tratamiento sea cubierto por el SNS, los cuales son características en la Men ACWY: -Grado de severidad de la enfermedad -Que el tratamiento proporcione beneficios en la salud, y no sólo la estabilización de la enfermedad -Que la enfermedad sea potencialmente mortal (Ref: Las caras de la meningitis - Asociación Española contra la Meningitis; Bosis S et al., J Prev Med Hyg. 2015;56(3):E121-E124; Nadel S et al., Front Pediatr. 2018;6:321) Se añade que el criterio de eficiencia no puede ser el único criterio que guíe las tomas de decisión. El NICE (y también organismos de Suecia, Canadá, Australia y Países Bajos) han declarado explícitamente que no desean tomar sus decisiones exclusivamente en función de criterios de coste-efectividad ya que, también son imprescindibles los juicios de valor sociales para, entre otras cosas, equilibrar las tensiones entre eficiencia y equidad. El NICE en 2006 puso de manifiesto que se han llegado a aprobar medicamentos ultra-huérfanos con una ratio coste-efectividad entre los 250.000 y 373.000 €/AVAC, es decir, diez veces por encima del umbral de eficiencia estándar con una prevalencia del 0,2/10.000 habitantes (National Institute for Health and Care Excellence. Citizens Council Report Ultra Orphan Drugs. London 2004). Por todo lo expuesto, creemos que la valoración de 22.000 y 25.000 €/AVAC para España usada en este informe es demasiado restrictiva, impactando en la toma de decisiones e impidiendo que los niños puedan sufrir las secuelas de una enfermedad meningocócica o incluso una muerte prematura.	
Sanofi	Actualmente en función de la comunidad autónoma en la que resida un niño o niña va a tener acceso gratuito a la vacunación con MenACWY conjugada o no. En el caso de las comunidades autónomas donde no está incluida dicha vacunación a los 12 meses de edad, en caso de querer recibir la vacuna, debe asumir el coste la familia, creando una inequidad en la población. (Ref: Los costes de la meningitis – Asociación Española contra la Meningitis) Una situación similar se observó en Francia, para el serogrupo B, donde la población con un poder adquisitivo menor tenía más riesgo de contraer EMI.	Estamos de acuerdo. Se ha añadido esta conclusión.

Industria	Alegaciones realizadas	Respuestas autores
	(Ref: Christèle Gras-Le Guen, Nicolas Vignier, Fabienne Kochert, Etienne Javouhey, Elise Launay, Véronique Dufour, Joël Gaudelus, Odile Launay, Jean Paul Stahl, Pierre Tattevin, Robert Cohen, Why should the meningococcal B vaccine be recommended, and therefore reimbursed, for infants in France?, Infectious Diseases Now, Volume 51, Issue 5, 2021, Pages 407-409, ISSN 2666-9919, https://doi.org/10.1016/j.idnow.2021.05.001.(https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666991921001093)) Esta situación de inequidad geográfica dentro del SNS se sugiere que esté contemplada como una conclusión del informe creando una situación no ética en España y desfavoreciendo a parte de la población en función de dónde se resida.	
Pfizer	En el documento se indica que la tasa global de mortalidad se sitúa en torno al 10%. Sin embargo, según datos del ECDC, para España sería del 12.8%-13.5%, en 2020 y 2018 respectivamente. (http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx). Respecto a la mortalidad global facilitada por RENAVE y la asociada a los distintos serogrupos, según el último informe anual publicado, en la temporada 2017-2018, la letalidad más elevada correspondió al serogrupo W (letalidad de 29,2%) y al serogrupo C (letalidad 20,0%).	Se ha añadido información a la sección de introducción del informe.
Pfizer	Respecto a las secuelas, en el documento se dice que entre el 10-20% de los supervivientes presentan secuelas a largo plazo. Sin embargo, no se comenta que hasta en el 37% de los casos las secuelas pueden ser múltiples, según los resultados de un estudio realizado en Canadá (https://academic.oup.com/cid/article/60/8/e27/2462960). Por otro lado, debería tenerse en cuenta que, según los datos publicados por Borg J. y col., de un estudio realizado en Reino Unido, puede haber secuelas a largo plazo hasta en el 57% de los pacientes que han sufrido meningitis o sepsis meningocócica (https://publications.aap.org/pediatrics/article/123/3/e502/71628/Outcomes-of-Meningococcal-Disease-in-Adolescence?autologincheck=redirected). Las secuelas pueden clasificarse como físicas, neurológicas y psicológicas. Según los resultados de una revisión sistemática realizada por Olbrich KJ. y col., las secuelas físicas más frecuentemente reportadas fueron amputaciones (hasta un 8% en niños y hasta al 3% en adolescentes/adultos) y cicatrices en la piel (hasta el 55% en niños, 18% en adolescentes y 2% en adultos). Otras secuelas físicas fueron deformidades en las extremidades, diversas lesiones cutáneas, enfermedades y daño renal. (https://link.springer.com/article/10.1007/s40121-018-0213-2). En cuanto a las secuelas neurológicas, los estudios publicados reportan datos muy variados. Entre ellos cabe destacar el de Rivero Calle I. y col., ya que es uno de los pocos que examinó la distribución	Si bien estamos de acuerdo con las afirmaciones comentadas, éstas se valoran a lo largo del informe y no vemos necesario la ampliación de la sección de introducción del mismo. Cabe recordar que el objetivo principal del presente informe es evaluar el coste-efectividad de la vacuna desde la perspectiva del SNS quedando fuera de su alcance otros aspectos que también son relevantes a la hora de tomar una decisión sanitaria (tal y como se menciona en la discusión del presente informe).

Industria	Alegaciones realizadas	Respuestas autores
	de las secuelas según la edad. Al considerar solo a los supervivientes con secuelas, los autores encontraron que tenían secuelas neurológicas el 57,1 % de los lactantes menores de 1 año, el 29,6 % de los niños de 1 a 4 años, el 25% de los niños de entre 5 y 9 años, y el 33% de los de entre 10 y 14 años. (https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2016/04000/The_Burden_of_Pediatric_Invasive_Meningococcal.12.aspx) También es muy importante tener en cuenta los daños psicológicos y psiquiátricos sufridos tanto por los pacientes como por sus familias como consecuencia de la enfermedad meningocócica invasiva. Hasta el 62% de los pacientes sufren de trastornos de estrés posttraumático. Las secuelas psiquiátricas más graves son ansiedad y depresión. Además, alrededor del 60% de las madres y el 40% de los padres informan que sufren de trastornos psiquiátricos/psicológicos que requieren atención especial durante las fases aguda y post-aguda de la enfermedad de sus hijos. En el estudio publicado por Martín-Torres F. y col., en el que se evaluaron los efectos psiquiátricos y psicológicos de la enfermedad meningocócica invasiva, se observó que las consecuencias fueron más frecuentes en los pacientes pediátricos y en sus padres. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1054139X16300155?via%3Dihub) Asimismo, es de gran relevancia tener en cuenta el impacto en la calidad de vida que puede tener la enfermedad meningocócica invasiva en los pacientes y en sus familias. En su revisión sistemática, Olbrich K.J. Y col., destacaron que la enfermedad meningocócica afecta a la calidad de vida de todos los pacientes (incluidos aquellos sin secuelas) y sus familias durante largos periodos de tiempo (https://link.springer.com/article/10.1007/s40121-018-0213-2). También Vyse A. y col., observaron una menor calidad de vida entre los supervivientes de la enfermedad meningocócica que en la población general, observándose efectos a lo largo de toda la vida del paciente (https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/eri.13.42).	
Pfizer	En relación con el impacto de la vacunación frente a MenACWY en Chile, se dice en el documento que el programa de vacunación en la infancia resultó en reducciones significativas en los casos entre los niños y niñas de 1 a 5 años, pero que en otros grupos de edad continuaron aumentando. Sin embargo, según lo publicado por Villena R, y col., la incidencia de enfermedad meningocócica invasiva por el serogrupo MenW disminuyó en todos los grupos de edad, incluyendo lactantes no inmunizados y personas mayores de 60 años. (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34996641/)	Se ha corregido la frase en la introducción del informe.
Pfizer	En el documento se menciona que se estudia la vacunación sistemática en población infantil menor de 12 meses. Consideramos que sería relevante especificar de forma más clara las opciones que se están evaluando:	Se ha matizado la información relativa a las estrategias en comparación en el presente informe.

Industria	Alegaciones realizadas	Respuestas autores
	▪ 2 dosis de MenC vs. 2 dosis de MenACWY Igualmente se podría considerar la evaluación del escenario en el que se compare la vacunación con dos dosis de MenC frente a la vacunación con una dosis de MenC a los 4 meses seguida de una dosis de MenACWY a los 12 meses, como ocurre actualmente en diversas Comunidades Autónomas (CCAA).	
Pfizer	Para la interpretación de los resultados se especifica un umbral de disponibilidad a pagar de 22.000 – 25.000€/AVAC. Atendiendo a la definición de enfermedad rara europea, EUPATI (European Patients' Academy in Therapeutic Innovation [Enfermedad rara – EUPATI Toolbox]): se considera una enfermedad rara aquella que presenta una incidencia inferior a 5:10.000. De este modo, puesto que la incidencia de la enfermedad meningocócica invasiva (EMI) es inferior a 5:10.000 (el valor más alto empleado en el modelo es de 0.2671:10.000 [Tabla 5, p.44]), la EMI se puede considerar enfermedad rara. Al tratarse de una enfermedad rara el uso de umbrales de disponibilidad a pagar generales presenta diversas limitaciones y controversia ya que los RCEI en este tipo de evaluaciones rara vez quedan por debajo de dicho umbral. Es por ello que diversas agencias evaluadoras de otros países referentes en el uso de evaluación económica para la toma de decisiones plantean el uso de umbrales más elevados, como es el caso del NICE (National Institute for Health and Care Excellence) en Reino Unido, donde establecen un umbral de £300.000 en comparación a los £30.000 que utilizan para tratamientos no especializados [NICE appraisals of rare diseases (parliament.uk)]; o el caso del CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) en Canadá, donde definen el umbral para enfermedades raras en CAD\$200.000-150.000 (PMPRB-Guidelines2020-en.pdf (canada.ca)). Consideramos que este punto es de gran relevancia la hora de poder interpretar de forma equitativa los resultados del presente análisis.	Este hecho ya queda reflejado en la sección de discusión del presente informe.
Pfizer	Entre las estrategias de vacunación se plantea el escenario frente a la no vacunación. Considerando que el objetivo principal del estudio es valorar la inclusión / ampliación de la vacunación sistemática frente a EMI por serogrupo ACWY en menores de 12 meses en el calendario vacunal (apartado I.3. Justificación de la evaluación, p.30, línea 757-763) y que el calendario actual ya contempla la vacunación para serogrupo C, plantear un escenario sin vacunación quedaría fuera del alcance del proyecto. Igualmente se propone considerar la evaluación del escenario en el que se compare la vacunación con dos dosis de MenC frente a la vacunación con una dosis de MenC a los 4 meses seguida de una dosis de MenACWY a los 12 meses, como ocurre actualmente en diversas Comunidades Autónomas (CCAA).	A partir de este comentario que coincide con la apreciación de otros revisores, se ha decidido no incluir en el análisis coste-efectividad la alternativa de la No vacunación y realizar la evaluación económica comparando la vacunación frente a MenACWY con la vacunación frente a MenC (estrategia actual). El escenario que se propone no se solicitó como parte de este informe por lo que no se añadió entre las alternativas en comparación.

Industria	Alegaciones realizadas	Respuestas autores
Pfizer	Echamos de menos en la tabla 7, secuelas importantes y frecuentes que repercuten de forma negativa en el paciente, su salud y calidad de vida, y la de sus cuidadores y familiares, y son causas de costes directos e indirectos a corto y largo plazo. Entre ellas estarían secuelas físicas como injertos de piel, insuficiencia renal, deformidades en miembros y problemas óseos y de articulaciones; secuelas neurológicas como cefaleas, migrañas, letargia, alteraciones de memoria y concentración y problemas de comunicación; así como secuelas psicológicas e impacto en calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores. Esto último es de gran relevancia y con frecuencia está infravalorado, ya que por ejemplo hasta el 62% de los pacientes sufren de trastornos de estrés postraumático, y aproximadamente el 60% de las madres y el 40% de los padres reportan sufrir de trastornos psiquiátricos/psicológicos que requieren atención especial y apoyo durante las fases aguda y post-aguda de la enfermedad de sus hijos. Pueden encontrar información sobre secuelas físicas y neurológicas incluidas en las siguientes tablas (Health Technology Assessment of meningococcal B vaccine (Trumenba®) in adolescent in Italy. Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze. Capítulo 3. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7007189/pdf/jpmh-2019-03-S2.pdf)	En el modelo se incluyen las secuelas más prevalentes para las que encontramos datos en la literatura científica en el momento de redacción del presente informe y en la sección correspondiente ya indicamos que es posible que exista una infraestimación de la carga completa de las secuelas de la enfermedad meningocócica invasiva. Dada la complejidad de esta enfermedad, así como de sus secuelas, resulta difícil parametrizar las consecuencias. Aun así, dado el alto valor de la RCEI, no parece que su inclusión cambie las conclusiones de este informe sobre el coste-efectividad.
Pfizer	Además del GRD, los costes directos podrían estar infraestimados ya que deberían incluir: 1. Los costes para Salud Pública por el manejo de contactos de un caso de enfermedad meningocócica invasiva. Según un estudio italiano realizado en 2016 por Gasparini R. y col., el coste medio de un único caso sería de 3.223€ (referido a 2013), considerando el número medio de contactos que requirieron quimioprofilaxis, el coste medio de un ciclo de quimioprofilaxis y el tiempo medio de trabajo dedicado a la gestión de un caso individual por personal de Salud Pública. (https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2016.1160177). 2. Los costes de ingreso en centros de larga estancia, así como los costes de la fase postaguda (ver en la tabla VI a continuación) según el estudio italiano de evaluación de tecnologías sanitarias de la vacunación antimeningocócica B (https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2013/01/28/23/so/8/sg/pdf) 3. También deberían tenerse en cuenta los costes directos a largo plazo relacionados con las secuelas Asimismo, no se especifica qué se incluye en la tabla 9 como costes indirectos de la fase aguda y como costes indirectos de las secuelas. Así, se desconoce si se han incluido costes indirectos derivados de secuelas psicológicas/psiquiátricas que según la evaluación de tecnologías de Di Pietro y col. se produciría un coste anual de 2.923,16€ por depresión y 1.065,68€ por ansiedad. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7007189/)	La perspectiva social no es la perspectiva principal del análisis ni sobre la que se extraen sus conclusiones. Los costes indirectos se extraen de la literatura tal y como se indica en el informe. En la sección correspondiente ya indicamos que es posible que exista una infraestimación de la carga completa de las secuelas de la enfermedad meningocócica invasiva

Industria	Alegaciones realizadas	Respuestas autores
	Otro punto importante a tener en cuenta y que se echa de menos en el documento es el coste de la educación especial. Según el estudio de Wright C. y col., el coste de la educación especial asciende a 5.311,67€ por año escolar, y el empleo de un maestro de apoyo cuesta 17.640,68€ al año (costes actualizados a enero de 2018) (https://link.springer.com/article/10.1007/s40272-012-0006-0). Según Gasparini R. y col., el coste anual de la educación especial sería de 14.566€, referido a 2013. (https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2016.1160177) En base a lo anteriormente expuesto sobre la tabla 9 es posible que esté infraestimados el coste total medio incluido en el informe, de un caso de EMI sin secuelas de 20.626,33€, de 79.891,35€ en el caso de sobrevivir con secuelas leves y de 94.677,45€ para los casos con secuelas graves. Llama la atención la diferencia de costes con los incluidos el modelo de evaluación de Italia, según el cual el coste total de un caso ascendería a 503.223,79€ (sin considerar la tasa de descuento del 3,5% por ajuste temporal) y a 268.865,48€ (aplicando el descuento del 3,5%). (Health Technology Assessment of meningococcal B vaccine (Trumenba®) in adolescent in Italy. Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze. Capítulo 6. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7007189/pdf/jpmh-2019-03-S2.pdf).	
Pfizer	La comparación frente a la no vacunación no aporta información relevante considerando el contexto del estudio, la situación actual de vacunación en España y las recomendaciones de vacunación tanto a nivel nacional como regional. Tanto por aspectos éticos como morales la vacunación frente a una enfermedad tan grave y letal como es la EMI hizo que en su momento estas vacunas se introdujeran en el calendario vacunal, por lo tanto, este escenario ya debió de ser evaluado con anterioridad al presente análisis, en el momento de la introducción de la vacuna. También se debería especificar que los RCEI obtenidos en el análisis son elevados porque se trata de una enfermedad rara, con escasa incidencia, pero de muy alta letalidad e impacto social, para la cual las evaluaciones económicas de tipo coste-efectividad presentan gran cantidad de limitaciones a la hora de reflejar el valor real que esta medida sanitaria puede presentar para la sociedad.	A partir de este comentario que coincide con la apreciación de otros revisores, se ha decidido no incluir en el análisis coste-efectividad la alternativa de la No vacunación y realizar la evaluación económica comparando la vacunación frente a MenACWY con la vacunación frente a MenC (estrategia actual).
Pfizer	Para poder determinar el coste incremental neto que supondría para el SNS la incorporación de la vacunación sistemática con la vacuna MenACWY, se debería restar el coste que supone actualmente la vacunación con MenC al coste bruto de la vacunación con MenACWY. El análisis de impacto presupuestario se ha planteado comparando la vacunación sistemática frente a la no vacunación. Considerando que según las guías de evaluaciones económicas (López-Bastida et al. 2010 - Spanish recommendations on economic evaluation of health technologies - PubMed (nih.gov)) la comparación debe realizarse de forma que sea relevante para la toma de decisiones y	Efectivamente, se ha corregido el impacto presupuestario.

Industria	Alegaciones realizadas	Respuestas autores
	teniendo en cuenta que en España la vacunación con MenC a los 4 y 12 meses ya está incluida en el calendario de vacunación nacional, la comparación que nos permite determinar el coste incremental que supone para el SNS implementar una vacunación sistemática con MenACWY viene determinada por la comparación con el gasto que tiene actualmente el SNS con MenC. Por lo tanto, la comparación debería de ser: vacunación con MenACWY frente a vacunación con MenC. La afirmación “Por tanto, la implantación de una estrategia de vacunación sistemática frente a MenACWY podría suponer un gasto para el SNS que podría alcanzar los 21 millones de euros al quinto año de su introducción en todo el territorio nacional” especifica el valor acumulado. Consideramos relevante descontar el gasto actual que el SNS ya está invirtiendo para sufragar la vacunación con MenC, e incluir así el impacto neto de la vacunación con MenACWY para los próximos 5 años. Asimismo, el análisis debería rehacerse considerando el precio actualizado de la vacuna MenC (17,00€/dosis).	

