

Coste-efectividad de la vacunación sistemática frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B en la infancia

Cost-effectiveness of systematic vaccination
against invasive meningococcal disease due to
serogroup B in childhood

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRODUCTOS DE SALUD



Gobierno
de Canarias

Coste-efectividad de la vacunación sistemática frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B en la infancia

Cost-effectiveness of systematic vaccination
against invasive meningococcal disease due to
serogroup B in childhood

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 serogrupo B en la infancia / C. Valcárcel Nazco et al. – Madrid: Ministerio de Sanidad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud. -157 p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad) (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias / SESCS)

NIPO: 133-23-068-3

1. Meningococo B 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, Gorostiza-Hormaetxe I, Serrano-Aguilar P. Coste-efectividad de la vacunación sistemática frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B en la infancia. 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.1.7. Modificaciones al protocolo	37
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	41
III.2.4. Análisis de sensibilidad	49
III.2.5. Análisis de impacto presupuestario	50
III.3. Análisis de aspectos éticos, organizativos, sociales y de pacientes	51
III.3.1. Alcance de la revisión	51
III.3.2. Criterios de selección de estudios	52
III.3.3. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección	52
III.3.4. Extracción de datos, análisis y síntesis de los hallazgos	53
III.4. Necesidades de investigación e identificación de medidas de resultado estándares	53
III.4.1. Análisis de las necesidades de investigación identificadas en las RS realizadas para el presente informe	54
III.4.2 Revisión de los estudios específicos sobre necesidades de investigación y medidas de resultado estándares	54
III.4.2.1. Alcance de la revisión	54
III.4.2.2 Criterios de selección de estudios	55
III.4.2.3. Proceso de selección de estudios, extracción de datos y síntesis de los hallazgos	55
III.5. Participación de grupos de interés	55
III.5.1. Participación de pacientes	55
III.5.2. Participación de profesionales sanitarios	56
III.5.3. Participación de la industria	56
III.6. Estimación fecha de actualización del informe	57
IV. Resultados	59
IV.1 Revisión sistemática del coste-efectividad	59
IV.1.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica	59
IV.1.2. Características de los estudios incluidos	61
IV.1.3. Resultados de los estudios incluidos	71
IV.2 Análisis económico	78
IV.2.1. Resultados del caso base	78
IV.2.2. Resultados del análisis de sensibilidad	81

IV.2.3. Resultados del análisis de impacto presupuestario	82
IV.3. Aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales	85
IV.3.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	85
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	91
IV.3.3. Repercusiones de la modificación del calendario vacunal en distintos grupos sociales y estrategias para evitar las inequidades	93
IV.4. Necesidades de investigación	95
IV.4.1 Necesidades de investigación identificadas en la RS realizada para el presente informe	95
IV.4.2 Necesidades de investigación identificadas en estudios específicos de necesidades de investigación	97
IV.4.3 Medidas de resultados estándares	97
V. Discusión	99
V.1. Revisión de la literatura sobre coste-efectividad	99
V.2. Análisis económico	100
V.3. Aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales	103
V.4. Actualización del informe	104
VI. Conclusiones	107
VII. Recomendaciones	109
VII.1. Recomendación de fecha de actualización del presente informe	109
Contribución de los autores y revisores externos	111
Representantes de grupos de interés	114
Referencias	115
Anexos	125
Anexo 1. Estrategia de búsqueda de evaluaciones económicas	125

Anexo 2. Estimación fecha de actualización de informes RedETS	137
Anexo 3. Lista de estudios excluidos de la revisión sistemática	138
Anexo 4. Calidad metodológica de la revisión sistemática de Nwogu et al. evaluada con el instrumento AMSTAR 2	141
Anexo 5. Calidad metodológica de las evaluaciones económicas valorada con los criterios de Drummond et al.	143
Anexo 6. Valoración del cumplimiento de las recomendaciones para evaluaciones económicas de los estudios realizados en España	145
Anexo 7. Precios umbrales que haría que la vacunación fuera coste-efectiva según la revisión sistemática de estudios de coste-efectividad	148
Anexo 8. Revisiones del informe	150

Índice de tablas

Tabla 1. Criterios de selección (evaluaciones económicas)	34
Tabla 2. Bases de datos consultadas (evaluaciones económicas)	35
Tabla 3. Incidencia de MenB en España, temporadas 2012-2015	41
Tabla 4. Secuelas de MenB consideradas en el modelo	43
Tabla 5. Probabilidades de transición empleadas en el modelo estático	45
Tabla 6. Costes unitarios y rango de variabilidad	46
Tabla 7. Utilidades empleadas en el modelo de evaluación económica	48
Tabla 8. Bases de datos bibliográficas consultadas sobre necesidades de investigación	54
Tabla 9. Resultados de la búsqueda bibliográfica de estudios	59
Tabla 10. Características de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática	63
Tabla 11. Resultados de las evaluaciones económicas que comparan estrategias de vacunación de 3 dosis en bebés hasta 12 meses con no vacunación	73
Tabla 12. Resultados de las evaluaciones económicas que comparan estrategias de vacunación de 4 dosis en bebés hasta 12 meses con no vacunación	74
Tabla 13. Resultados de las evaluaciones económicas que comparan estrategias de vacunación en adolescentes con no vacunación	77
Tabla 14. Resultados del modelo en el caso base	78
Tabla 15. Resultados del análisis coste-efectividad en el caso base	79
Tabla 16. Resultados del caso base para diferentes horizontes temporales	80
Tabla 17. Resultados del análisis coste-efectividad en el caso base (Perspectiva social)	80
Tabla 18. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico	81
Tabla 19. Resultados de los análisis por escenarios	82
Tabla 20. Proyecciones población menor de 12 meses por CCAA	83
Tabla 21. Impacto presupuestario a 5 años (Pauta de vacunación 2+1)	84
Tabla 22. Resultados de la búsqueda bibliográfica sobre aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales	85
Tabla 23. Características de los estudios incluidos sobre aspectos éticos, de pacientes, legales y organizacionales	87
Tabla 24. 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	97

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..... 60

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
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
RedETS	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
RAE-CMBD	Registro de Actividad de Atención Especializada
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 serogrupo de la bacteria. La EMI es causada principalmente por los serogrupos A, B, C, W, X e Y. La población infantil y adolescente suelen ser los grupos más afectados por la infección. Actualmente, en España, el serogrupo B es el más frecuente. La infección por este 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 España la vacunación universal infantil frente a EMI por serogrupo B (MenB) no está incluida dentro del calendario vacunal del Sistema Nacional de Salud (SNS) aunque algunas Comunidades Autónomas (CC.AA.) lo incluyen en sus calendarios regionales.

El objetivo de este informe es evaluar la eficiencia de incluir la vacunación en la infancia frente a MenB en el SNS. Para ello se realizó una revisión de la literatura científica publicada sobre el coste-efectividad de la vacunación infantil y adolescente frente a MenB y, 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 MenB en España no sería una opción coste-efectiva para el SNS. Este resultado va en línea con los publicados en la literatura científica.

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 serogroup 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. Serogroup B is currently the most frequently found type in Spain. Infection by this 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, universal childhood vaccination in Spain against IMD by serogroup B (MenB) is not included in the vaccination calendar of the National Health System (NHS) although some Autonomous Communities (CCAAs) include it in their regional calendars.

The aim of this report is to evaluate the efficiency of including childhood vaccination against MenB in the NHS. In order to do this, a review of the published scientific literature on the cost-effectiveness of childhood and adolescent vaccination against MenB was performed and, 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 MenB in Spain would not be a cost-effective option for the NHS. This result is in line with those published in the scientific literature.

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 la meningitis en general se realiza mediante la vacunación. Algunos países, como Andorra, Austria, Francia, Italia, Irlanda, Lituania, Luxemburgo, Malta, Portugal, Reino Unido, República Checa y San Marino han incluido en su calendario de vacunación infantil la vacuna Bexsero® frente a EMI por serogrupo B (MenB) a partir de los 2 meses de edad y algunas regiones de Italia también la vacuna Trumenba® en la adolescencia. En nuestro país, esta vacunación no está incluida en el calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida para la población general, pero sí se recomienda para ciertas personas inmunodeprimidas, personas que hayan padecido una enfermedad meningocócica con anterioridad, grupos de población con condiciones de riesgo o en los casos de brotes.

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 MenB en niños y niñas menores de 12 meses.

Metodología

Coste-efectividad y análisis de impacto presupuestario

En primer lugar, se llevó a cabo una RS de la evidencia científica sobre el coste-efectividad de la vacunación frente a MenB en población infantil y adolescente (hasta 18 años). Se incluyeron evaluaciones económicas completas que compararan una estrategia de vacunación sistemática

frente a MenB frente la no vacunación o a otra estrategia. Se valoró la calidad metodológica mediante los criterios de Drummond et al.

Se llevó a cabo una evaluación económica completa *de novo* en la que se evaluaron los costes y los resultados en salud de la vacunación sistemática frente a MenB en población infantil menor de 12 meses (pauta 2+1 y pauta 3+1) desde la perspectiva del SNS frente a no vacunar. 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 MenB, así como sobre las consecuencias y/o secuelas de la EMI asociada a MenB (en términos tanto de costes como en 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 un 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 menor de 12 meses) frente a MenB en España.

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 Fundamental 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 16 evaluaciones económicas, 11 incluidas en una revisión previa y otras 5 publicadas entre 2019 y 2022. Todos los estudios coinciden en que la vacunación frente a MenB reduce el número de casos y de muertes por meningitis. Todos los estudios, excepto uno, concluyen, además, que la vacunación no es coste-efectiva al encontrar todos ellos ratios coste-efectividad incremental muy elevadas. Varios autores lo explican debido a la baja incidencia de la enfermedad en sus respectivos países como Canadá, Francia o Países

Bajos y/o el alto coste de la vacuna. El precio umbral de la vacuna que se estima en siete estudios que haría que la vacunación fuera coste-efectiva varía entre 1,45€ y 10€ según los autores.

Los resultados de la modelización realizada muestran que tanto con la pauta de vacunación 2+1 como con la pauta 3+1 se evitan casos de EMI, tanto leves como graves, así como muertes debidas a la enfermedad. Los resultados del análisis de coste-efectividad muestran que el coste promedio por individuo para la estrategia de no vacunar, vacunar con la pauta 2+1 y vacunar con la pauta 3+1 es de 13.19 €, 229.40 € y 303.23 € respectivamente. Los AVAC promedio son ligeramente más elevados con la estrategia de vacunar con la pauta 3+1 que con el resto de las estrategias comparadas. Sin embargo, esta pequeña diferencia en AVAC entre alternativas hace que las opciones de vacunar (con cualquier pauta) frente a MenB no resulten ser intervenciones coste-efectivas desde la perspectiva del SNS ($RCEI > 25.000 \text{ €/AVAC}$) considerando la incidencia actual de la enfermedad en nuestro país.

El análisis de sensibilidad por escenarios muestra que variaciones en la incidencia de la enfermedad y en la efectividad de la vacuna tienen un efecto significativo sobre los resultados de coste-efectividad.

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 MenB 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 MenB con la pauta 2+1 podría suponer un gasto para el SNS que podría alcanzar los 44 millones de euros 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. Solo un estudio que analiza casos de niños y niñas con EMI grave del serogrupo B, identificó

otras secuelas adicionales a largo plazo como daño óseo y retraso en el habla.

Los resultados muestran que algunos factores estructurales asociados con el incumplimiento del esquema de vacunación frente a MenB, 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

- De acuerdo a la literatura científica revisada, la vacunación sistemática infantil frente a MenB no estaría justificada desde el punto de vista del coste-efectividad.
- 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 MenB, 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 por escenarios realizado muestra que al considerar una efectividad de la vacuna de al menos el 80%, considerando la incidencia actual, una estrategia de vacunación sistemática frente a MenB con la pauta 2+1 sería una alternativa coste-efectiva desde la perspectiva del SNS siempre y cuando el precio por dosis de la vacuna fuera de 4.5€.
- El análisis de impacto presupuestario estima que la incorporación de una estrategia de vacunación sistemática frente a MenB en población menor de 12 meses con una pauta de vacunación 2+1, podría suponer un gasto de hasta 44 240 831 € 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 MenB en la infancia y en la adolescencia 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 MenB.

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), C, W and Y being the most frequent.

The prevention of IMD and meningitis in general is through vaccination. Some countries, such as Andorra, Italy, Ireland, Lithuania, Malta, Portugal, the United Kingdom and San Marino have included the Bexsero® vaccine against IMD by serogroup B (MenB) in their childhood vaccination schedule starting at two months of age. Some regions of Italy also use the Trumenba® vaccine in adolescence. In the case of Spain, this vaccination is not included in the common vaccination schedule throughout life for the general population, but it is recommended for certain immunosuppressed people, those who have previously suffered from meningococcal disease, certain risk groups, or in cases of outbreaks.

Aims

To assess cost-effectiveness, ethical, patient, social, legal, and organizational considerations, as well as to describe the research needs for routine MenB vaccination of children under 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 MenB in children and adolescents (up to 18 years of age) was carried out. Complete economic evaluations comparing a routine vaccination strategy against MenB versus no vaccination, or another strategy were included. The methodological quality was assessed using the criteria of Drummond et al.

A complete *de novo* economic evaluation was conducted out in which the costs and health outcomes of routine vaccination against MenB in children under twelve months of age (2+1 regimen and 3+1 regimen) were evaluated versus not vaccinating from the perspective of the NHS.

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 MenB, as well as the consequences and/or sequelae of IMD associated with MenB (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 analysis 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 under 12 months of age) against MenB 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 sixteen economic evaluations, eleven of which were included in a previous review and another five were published between 2019 and 2022. All the studies agree that vaccination against MenB reduces the number of cases and deaths from meningitis. All the studies, except one, also conclude that vaccination is not cost-effective, as all of them found very high incremental cost-effectiveness ratios. Several authors explain that this is due to the low incidence of the disease in their respective countries such as Canada, France or the Netherlands and/or the high cost of the vaccine. The threshold price of the vaccine estimated in seven studies that would make the vaccination cost-effective varies between €1.45 and €10 according to the authors.

The results of the modeling carried out show that both the 2+1 vaccination schedule and the 3+1 schedule prevent cases of IMD, both mild and severe, as well as deaths caused by the disease. The results of the cost-effectiveness analysis show that the mean average cost per

individual for the strategy of not vaccinating, vaccinating with the 2+1 regimen and vaccinating with the 3+1 regimen is €13.19, €229.40, and €303.23, respectively. The mean QALYs are slightly higher with the strategy of vaccinating with the 3+1 regimen than with the other strategies. However, this small difference in QALYs between alternatives means that the options to vaccinate (with any regimen) against MenB do not turn out to be cost-effective interventions from the NHS perspective (ICER > €25,000/QALY) considering the current incidence of the disease in Spain.

The sensitivity analysis by scenarios shows that variations in the incidence of the disease and in the effectiveness of the vaccine have a significant effect on the cost-effectiveness results.

The budget impact analysis shows that, given the current low incidence of the disease and the high price of the vaccine, the cost of MenB, 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 MenB with the 2+1 regimen could mean an expense for the NHS that could reach forty-four million euros 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

Six 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. Only one study analyzed cases of children with severe serogroup B IMD, and it identified additional long-term sequelae such as bone damage and speech delay.

The results showed different structural factors associated with non-compliance with the MenB 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

- According to the reviewed scientific literature, routine childhood vaccination against MenB would not be justified from the point of view of cost-effectiveness.
- 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 MenB 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 analysis by scenarios shows that considering a vaccine effectiveness of at least 80% and the current incidence, a systematic vaccination strategy against MenB with the 2+1 regimen would be a cost-effective alternative from the perspective of the NHS as long as the price per dose of the vaccine was €4.5.
- The analysis of the budget impact estimates that the incorporation of a systematic vaccination strategy against MenB in the population under twelve months of age with a 2+1 vaccination schedule could mean an expense for the NHS of up to €44,240,831 in the fifth year of its introduction.
- The analysis of the ethical, organizational, social, patient and environmental aspects related to vaccination against MenB in childhood and adolescence 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 MenB is noteworthy.

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/sepsis bacteriana en población infantil y adolescente, así como una causa importante de meningitis/sepsis 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 adolescentes y población juvenil [12].

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 [13]. Tras 14 años (1999-2013) de tendencia decreciente, se

ha producido un incremento de la incidencia de la EMI, con un aumento del 27.6% respecto a la temporada 2013-2014. No obstante, la incidencia actual (temporada 2017-2018) sigue siendo baja (0.74 por 100.000 habitantes) [14]. 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. En estos casos, 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].

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 Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

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 desde los dos años. 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 contra el serogrupo B protegen contra la meningitis en todas las edades, pero se cree que no previenen el estado de portador ni la transmisión, por lo que no generan inmunidad colectiva.
- Las vacunas a base de polisacáridos son seguras y eficaces en población infantil, adolescente y adulta, 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 la lucha contra los brotes epidémicos, pero están siendo sustituidas por las vacunas conjugadas.

Actualmente están disponibles en España dos vacunas específicas para prevenir la meningitis B: Bexsero® y Trumenba®. Algunos países, como Andorra, Austria, Francia, Italia, Irlanda, Lituania, Luxemburgo, Malta, Portugal, Reino Unido, República Checa y San Marino han incluido en su calendario de vacunación infantil la vacuna Bexsero® a partir de los 2 meses de edad y algunas regiones de Italia también la vacuna Trumenba® en la adolescencia.

Bexsero® está autorizada para su administración desde los 2 meses de edad y Trumenba® a partir de los 10 años de edad. Además, se pueden adquirir con receta médica en las farmacias.

Esta vacunación no está incluida en el calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida para la población general, pero sí se recomienda para ciertas personas inmunodeprimidas, aquellas que hayan padecido una enfermedad meningocócica con anterioridad, o en los casos de brotes y personal de laboratorio.

El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) recomienda la vacunación sistemática en lactantes, ya que MenB es el serogrupo más frecuente en España en menores de 12 meses, el grupo de edad con mayor tasa de esta enfermedad [31]. Desde 2019, Canarias y Castilla y León la incluyen en sus calendarios y Andalucía, Cataluña y Galicia la han introducido en 2021.

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 B (MenB) en la infancia, con el objetivo de valorar su inclusión en el calendario de vacunación nacional.

II. Objetivos

II.1. Objetivo principal

- Revisar la evidencia científica sobre coste-efectividad de la vacunación sistemática frente a MenB.
- Determinar el coste-efectividad de una estrategia de vacunación sistemática frente a MenB en la infancia desde la perspectiva del SNS.

II.2. Objetivos secundarios

- Estimar el impacto presupuestario de la inclusión de la vacunación sistemática frente a MenB en el calendario vacunal infantil del SNS.
- 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 MenB en la infancia.

II.3. Preguntas de investigación

Coste-efectividad:

- ¿Es coste-efectiva la implantación de un programa de vacunación infantil frente a MenB desde la perspectiva del SNS?

Impacto presupuestario:

- ¿Cuál sería el impacto presupuestario de la introducción de la vacunación sistemática infantil frente a MenB en el SNS?

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

- ¿La introducción de la vacunación frente a MenB 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 MenB?
- ¿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) [32] 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 [33].

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 frente a MenB desde la perspectiva del SNS. 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 [34], de la evidencia científica sobre el coste-efectividad de la vacunación frente a MenB en población infantil y adolescente.

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 MenB 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 y adolescente (hasta 18 años)	Sólo adultos, sólo población en situación de riesgo (inmunodeprimidos, enfermedades crónicas, población recluida, etc.)
Intervención	Vacuna sistemática frente a MenB	Vacuna frente a otro serotipo distinto de B Vacuna frente a MenB no autorizada en España
Comparador	No vacunación Placebo Vacunación frente a MenB en otro grupo de edad o exclusivamente a población en riesgo Vacunación frente a otro serotipo 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, EE. UU.). 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. [35] y la guía de recomendaciones de López-Bastida et al. [36] en caso de estudios españoles.

La calidad metodológica de RS potencialmente actualizables fue valorada mediante el instrumento AMSTAR 2 [37].

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 [38]. Los resultados son presentados siguiendo las últimas recomendaciones de PRISMA 2020 [39].

III.1.7. Modificaciones al protocolo

Durante la revisión se identificó un estudio que cumplía los criterios de inclusión pero que evaluaba una vacuna que no llegó a autorizarse en Europa [40]. Se decidió por tanto modificar el protocolo para excluir este tipo de vacunas y consecuentemente el estudio mencionado.

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 MenB en población infantil menor de 12 meses.

La perspectiva principal del análisis es la del SNS, es decir, se tienen en cuenta 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 extra hospitalarios 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 [41]. 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. [41] 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 [42].

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 de vacunación: la introducción de la vacunación sistemática frente a MenB en población infantil menor de 12 meses de edad (nuevo escenario) frente a la no introducción de la vacunación sistemática en el calendario vacunal común del SNS.

En la estrategia de vacunación sistemática se evaluaron dos pautas de vacunación: 1) la pauta 2 + 1 (vacunación a los 3, 5 y 12 meses) y 2) la pauta 3 + 1 (vacunación a los 2, 4, 6 y 12 meses). En ambas pautas, se asume que la vacunación se llevará a cabo dentro de las revisiones pediátricas rutinarias.

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 MenB, así como sobre las consecuencias y/o secuelas de la EMI asociada a MenB (en términos tanto de costes como de efectos en salud) 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 de la cohorte modelizada por considerarse que en este tiempo se esperan diferencias tanto en costes como en resultados en salud.

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

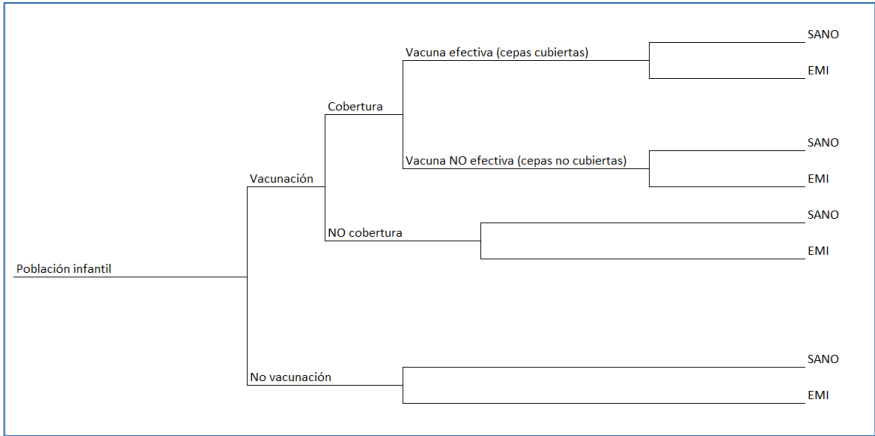


Figura 1. Estructura del árbol de decisión

En la estrategia de vacunación, la población puede ser vacunada o no dependiendo de la cobertura de vacunación. Aquellos que son vacunados frente a MenB podrán desarrollar los efectos adversos de la vacunación y experimentarán protección frente a la enfermedad para un porcentaje de cepas de MenB, que ha sido estimado a partir de un estudio sobre efectividad de la vacunación frente a MenB que se está llevando a cabo actualmente en España y al que hemos tenido acceso de manera confidencial. En apartados siguientes se describen los parámetros utilizados. Los pacientes vacunados que quedan expuestos a cepas circulantes que están cubiertas por la vacuna tendrán protección frente a MenB durante un periodo de 36 meses desde la última dosis. Aquellos pacientes vacunados que quedan expuestos a cepas circulantes distintas de las que están cubiertas por la vacuna podrán desarrollar o no la enfermedad, al igual que los pacientes no vacunados.

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 [43] 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.

Por otro lado, la elección de un modelo estático frente a uno dinámico se justifica dada la evidencia más reciente que revela que el efecto de la vacunación frente a MenB es exclusivamente individual y no disminuye el estado de portador no generando así protección comunitaria.

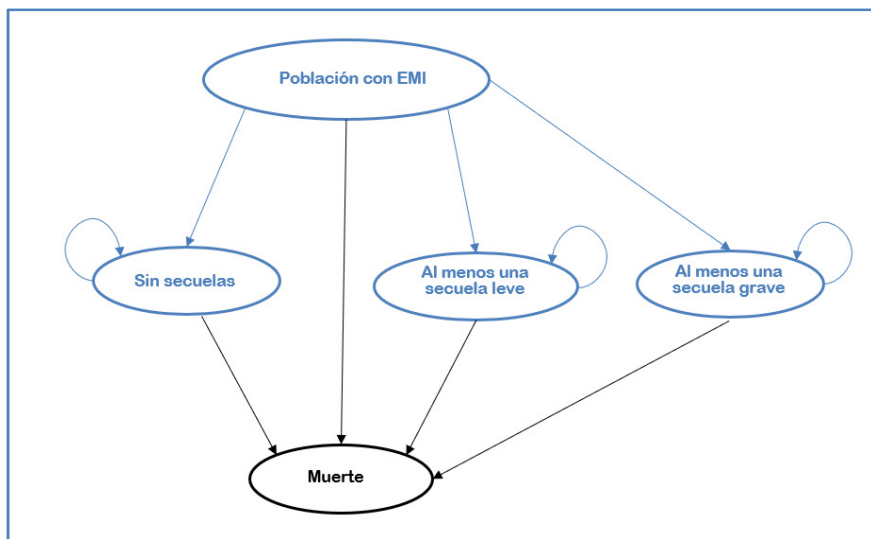


Figura 2. Modelo conceptual del modelo de Markov sobre la historia natural de la enfermedad

III.2.3. Parametrización del modelo

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 MenB. 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

En general, siempre que el número de estudios o fuentes de información disponible lo permitió, se estimaron las probabilidades a partir de un metaanálisis de los casos reportados. 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 la MenB en España

Para la estimación de la incidencia de la MenB en España, se han utilizado los datos de la RENAVE de las temporadas anteriores a 2015, año en el que se permitió la venta en farmacias de la vacuna frente a MenB. En la Tabla 3 pueden verse los datos y las estimaciones realizadas.

Tabla 3. Incidencia de MenB en España, temporadas 2012-2015		
Grupo de edad	Casos notificados	Incidencia estimada (por 100 000 habitantes)
< 1 año	48	14.243
1-4 años	45	2.984
5-9 años	13	0.577
10-14 años	5	0.198
15-19 años	9	0.362
20-24 años	4	0.165
25-44 años	13	0.108

Tabla 3. Incidencia de MenB en España, temporadas 2012-2015		
Grupo de edad	Casos notificados	Incidencia estimada (por 100 000 habitantes)
45-64 años	18	0.126
> 65 años	19	0.199
*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 [44]. La mortalidad asociada a MenB se ha estimado del estudio que se está llevando a cabo sobre la efectividad de la vacuna en España al que se ha tenido acceso de manera confidencial. En el estudio, se estima una mortalidad asociada a la EMI del 8.96%.

Parámetros relacionados con la vacuna frente a MenB, 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 MenB. 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. [43]. En la Tabla 4 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 [43] y mostrada en la tabla.

Tabla 4. Secuelas de MenB 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%)

Tabla 4. Secuelas de MenB consideradas en el modelo

Tipo	Secuelas graves			Secuelas leves		
	CIE 10	Descripción	% Mediana (RIC)	CIE 10	Descripción	% Mediana (RIC)
Trastornos del comportamiento	--	--	--	F90-F98	Cualquier trastorno del comportamiento atribuido al episodio de meningitis	1.0 (1.0%-1.1%)
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 5 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 5. Probabilidades de transición empleadas en el modelo estático				
Parámetro	Valor	Error estándar o Rango	Distribución de probabilidad	Fuente
Probabilidad de MenB sin secuelas	0.76	0.076	Beta	[45,46]
Probabilidad de MenB con secuelas	0.24	0.02	Beta	[45,46]
Probabilidad de MenB con secuelas leves*	0.79	0.079	Beta	[45,46]
Probabilidad de MenB con secuelas graves*	0.21	0.021	Beta	[45,46]
Probabilidad de efectos adversos de la vacuna	0.02	0.002	Beta	[47]
Efectividad vacunal	72%	(46% - 85%)	Uniforme	Estudio en marcha sobre la efectividad de la vacuna en España (confidencial)
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)	36 meses	(12 - 60)	Uniforme	[48]
SRP: Sarampión-Rubeola-Parotiditis; *Probabilidad condicionada a tener secuelas				

III.2.3.2. Uso de recursos y costes

Los costes utilizados 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 coste del tratamiento farmacológico en general se consultó en la Base de Datos de Información Sanitaria elaborada por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos a través de la herramienta Bot Plus Web 2.0. 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 4.

Los costes indirectos se han estimado a partir del estudio español de Ivanova-Markova et al 2021 [49] que calcula los costes totales de la EMI asociada a MenB en España. En esta estimación 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. A continuación, se detallan el uso de recursos y los costes empleados en la evaluación económica.

Tabla 6. Costes unitarios y rango de variabilidad				
	Valor	Error estándar (Rango)	Distribución de probabilidad	Fuente
VACUNACIÓN				
Precio por dosis vacuna frente a MenB (Bexsero®)	68.00 €	13.6	Gamma	BotPlus*
Coste administración	6.01	(4.81 – 7.21)	Uniforme	Tarifas CC.AA.
Coste paracetamol (efecto adverso)	1.68	0.34	Gamma	BotPlus*
ENFERMEDAD AGUDA Y SECUELAS				
Costes directos				
Coste tratamiento agudo MenB (hospitalario)	12 566.64 €	2513.33	Gamma	[50]
Coste potenciales evocados visuales (prueba diagnóstica)	136.39 €	27.28	Gamma	Tarifas CC.AA.

Tabla 6. Costes unitarios y rango de variabilidad

	Valor	Error estándar (Rango)	Distribución de probabilidad	Fuente
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
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	[50]
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	[49]
Coste indirecto secuelas de la EMI	51 265.02 €	10 253 €	Gamma	[49]
*Fuente: BotPlus (base de datos de información sanitaria de medicamentos y productos de parafarmacia. https://botplusweb.portalfarma.com) PVL: Precio de venta de laboratorio				

A partir de los datos de costes unitarios anteriormente descritos, se obtiene que el coste directo medio de un caso de MenB sin secuelas es de 12 916.2 €. Para los casos de MenB con secuelas, se obtiene que el coste directo de un caso de MenB con secuelas leves es de 20 453.6 € y el coste directo de un caso de MenB 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. [51] para el cálculo de la tarifa española. Los resultados se agruparon por edad (ver Tabla 7). La desutilidades asociadas a cada estado de la enfermedad se han extraído de la literatura (Tabla 7).

Tabla 7. 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 [51]
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)	

Tabla 7. Utilidades empleadas en el modelo de evaluación económica

Utilidad población general	Valor (Error estándar)	Fuente
70-79 años	0.8145 (0.2501)	
Más de 80 años	0.64 (0.3709)	
Desutilidades	Valor	Fuente
Desutilidad dificultades cognitivas graves	0.459 (0.0046)	[50]
Desutilidad dificultades cognitivas leves	0.61 (0.0061)	[50]
Desutilidad epilepsia	0.17 (0.0017)	[50]
Desutilidad pérdida auditiva grave	0.19 (0.0019)	[50]
Desutilidad pérdida auditiva leve	0.09 (0.0009)	[50]
Desutilidad dificultades motoras graves	0.94 (0.0094)	[50]
Desutilidad dificultades motoras leves	0.17 (0.0017)	[50]
Desutilidad pérdida de visión grave	0.74 (0.0074)	[50]
Desutilidad pérdida de visión leve	0.12 (0.0012)	[46]
Desutilidad trastornos del comportamiento	0.12 (0.0012)	[46]
Desutilidad deterioro clínico	0.186 (0.0019)	[50]
Desutilidad superviviente sin secuelas (primer año)	0.201 (0.002)	[52]

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 [53]. 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 y la no vacunación, respectivamente.

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 MenB, el precio de la vacuna y efectividad de la misma 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 menor de 12 meses) frente a MenB en España.

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 la no vacunación. Para ello se tuvo en cuenta el tamaño de la población en la edad de vacunación, el número de casos evitados de MenB 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 menor de 12 meses de edad en cada CC.AA. de acuerdo con los datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) [54]. 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 Fundamental 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 por serogrupo B 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 8).

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

Tabla 8. 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 la enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B 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, Plataforma de Pacientes y 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). 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 9).

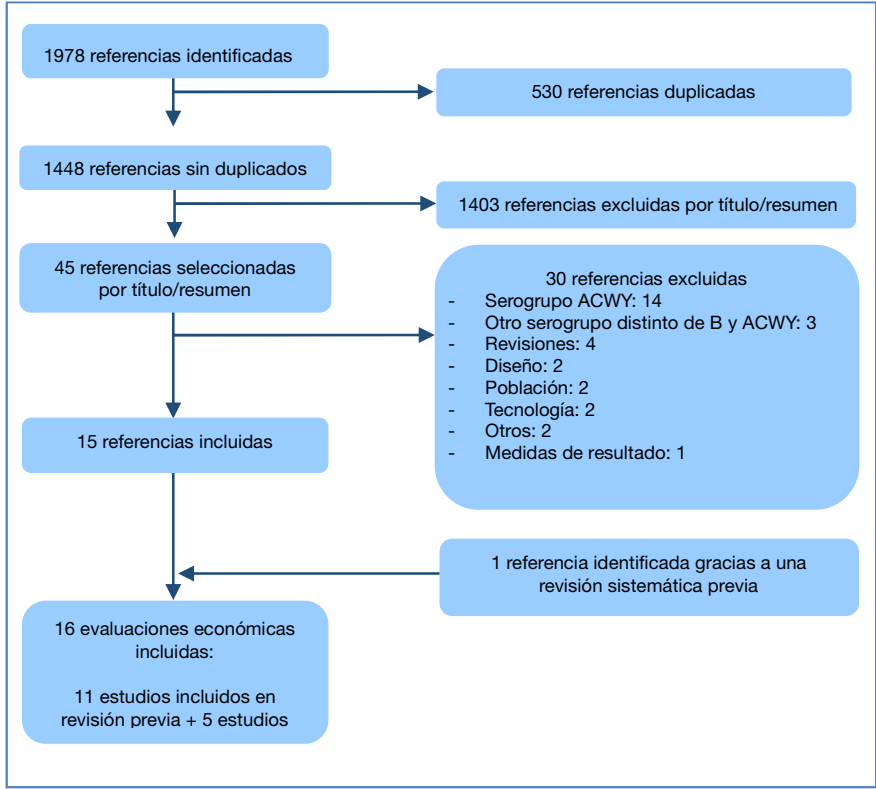
Tabla 9. Resultados de la búsqueda bibliográfica de estudios					
Base de datos	Plataforma de acceso	Periodo buscado	Fecha de acceso	Nº de resultados	
				Revisiones sistemáticas	Evaluaciones económicas
MEDLINE	Ovid	1946-2022	7/4/22	151	285
EMBASE	Elsevier	1974-2022	7/4/22	302	519
WOS	Clarivate Analytics	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 30 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 para el serotipo ACWY y por tanto es excluido de la presente revisión. Entre los estudios excluidos se cuenta la RS de evaluaciones económicas de Nwogu et al. publicada en 2021 [37], la cual ha sido utilizada para validar la presente revisión sistemática. Esta RS fue seleccionada debido a su reciente fecha de publicación (la búsqueda llega hasta julio de 2019) y su buena calidad metodológica (véase valoración con AMSTAR 2 en Anexo 4. Calidad metodológica de la revisión sistemática de Nwogu et al. evaluada con el instrumento AMSTAR 2). Nwogu et al. incluyeron 13 estudios, 12 de los cuales aparecieron en nuestra búsqueda; la referencia que no apareció en nuestra búsqueda es un informe de ETS belga que incluye una

evaluación económica que cumple criterios [55]. Por otro lado, dos de los estudios incluidos en Nwogu et al. fueron excluidos por evaluar la vacuna en una situación de brote [56] o por incluir únicamente población mayor de 18 años [57].

Finalmente se incluyen en la revisión del presente informe 16 estudios, 11 incluidos en la revisión sistemática de Nwogu et al. [46,55,66,58–65] y otros 5 estudios publicados entre 2019 y 2022 [50,67–70]. Entre los incluidos se cuenta con una evaluación económica realizada en España [50].

Figura 3. Proceso de selección de estudios



IV.1.2. Características de los estudios incluidos

Se incluyeron un total de 16 estudios, publicados entre 2013 y 2022. La mayoría de los estudios fueron realizados en países europeos. En concreto 12 fueron realizados en Alemania, Bélgica, España, Francia, Italia, Países Bajos y Reino Unido. Otros 4 estudios fueron realizados en Brasil, Canadá e Israel. Todos los estudios salvo uno evaluaron la vacuna 4CMenB (Bexsero®). El estudio de Breton et al. [68], único estudio centrado exclusivamente en adolescentes, evaluó la vacuna recombinante MenB-FHbp (Trumenba®). La mayoría de los estudios fueron promovidos por entes independientes de la industria, con financiación pública o sin financiación. Algunos de los estudios son realizados por los mismos grupos de autores, tal es el caso de los estudios realizados por H. Christensen [58,60,62,66], autora que firma además otros 2 estudios [55,59]. Tres estudios por el contrario fueron promovidos y financiados por las compañías farmacéuticas productoras de las vacunas: GlaxoSmithKline [69,70] y Pfizer [68].

Desde el punto de vista metodológico, en general todos los estudios son de calidad aceptable (véase Anexo 5. Calidad metodológica de las evaluaciones económicas valorada con los criterios de Drummond et al.), si bien algún artículo no aporta suficiente información [67]. El estudio español de Ruiz-Montero et al. [50] es de buena calidad metodológica y cumple ampliamente con las recomendaciones de López Bastida et al. [36] para evaluaciones económicas realizadas en España (Anexo 6. Valoración del cumplimiento de las recomendaciones para evaluaciones económicas de los estudios realizados en España). Entre los estudios incluidos, existe una variedad de tipos de modelos de evaluación económica: un estudio combina un modelo dinámico con un modelo estático tipo árbol; 4 autores presentan exclusivamente un modelo dinámico; 2 artículos presentan un árbol de decisión; 5 estudios son modelos de Markov o de cohorte; 3 artículos realizaron tanto un modelo estático tipo Markov como un modelo dinámico y presentan los resultados de ambos; mientras que el diseño de uno de los estudios no está claro.

Todos los estudios analizan costes y efectos en el largo plazo (toda la vida del paciente o 100 años), salvo dos estudios. En uno de los estudios, donde los pacientes tienen al comienzo 14 o 17 años, el horizonte es 30 años [68] y en otro estudio no está claro el horizonte, aunque posiblemente sea también toda la vida del paciente [67].

Ocho estudios analizan el problema desde la perspectiva del pagador sanitario, 6 estudios analizan el problema desde una perspectiva exclusivamente social, mientras que 2 estudios presentan ambas perspectivas. En consecuencia, se incluyen distintos tipos de costes en los análisis: coste de la vacunación (vacuna y administración de la vacuna), efectos adversos de la vacuna, tratamiento de la meningitis, seguimiento de las consecuencias a largo plazo y pérdidas de productividad.

Catorce estudios informaron de AVAC como medida de resultado principal mientras otros dos estudios informaron de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) [64,67]. Doce estudios, además, presentaron resultados en términos de casos y muertes evitadas.

Todos los estudios realizan algún tipo de análisis de sensibilidad. Todos salvo uno [62] mencionan algún umbral de coste-efectividad con el que interpretar los resultados obtenidos.

Las características de los estudios se presentan en la Tabla 10, divididos en tres grupos según la población analizada en los estudios. Diez estudios informaron únicamente de estrategias de vacunación en niños y niñas hasta (aproximadamente) 12 meses, con o sin captación de otros grupos de edad (*catch-up*); un estudio evaluó la vacuna exclusivamente en adolescentes; y 5 estudios evaluaron estrategias en diferentes grupos de edad, incluyendo población infantil y adolescente.

Tabla 10. Características de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática

Estudio	Promotor	País	Intervenciones en comparación	Tipo de modelo	Horizonte temporal	Descuento	Perspectiva	Costes incluidos	Medida de resultado	Análisis de sensibilidad	Umbral utilizado en el estudio
Estudios que informan de estrategias de vacunación en población infantil únicamente											
Beck 2021	GSK	Reino Unido (Inglaterra)	Vacunación rutinaria con 4CMenB a los 2, 4 y 12 meses de edad Vs No vacunación	Dinámico + árbol de decisión	100 años	1.5% para costes y beneficios (otros valores probados en escenarios)	Social	Meningitis fase aguda, cuidados formales a largo plazo, vacuna, administración de la vacuna, pérdidas de productividad	AVAC	De una vía y probabilístico	20 000 £/AVAC
Christensen 2017*	Independiente	Reino Unido (Inglaterra)	Vacunación rutinaria con 4CMenB a los 2, 4 y 12 meses de edad y varias estrategias de captación a los 1, 2, y 3-4 años Vs No vacunación	Dinámico	100 años según Nwogu et al. (2021) [37]	3.5% para costes y beneficios	NHS & Personal and Social Service	Vacunación, hospitalización, seguimiento inicial, reacciones adversas, apoyo a largo plazo para supervivientes, litigios	AVAC	Análisis de escenarios variando cobertura, eficacia y precio de la vacuna	20 000 £/AVAC
Gasparini 2016*	Independiente	Italia	Vacunación rutinaria con 4CMenB a los 2, 4, 6 y 12 meses, y refuerzo a los 11 años de edad Vs No vacunación	Árbol de decisión	Toda la vida (82.03 años)	3% para costes y beneficios	Social y SNS	Vacunación, cuidados agudos, secuelas a largo plazo, coste social (indirecto) por mortalidad	AVAC, casos y muertes evitadas	De una vía, de varias vías, probabilístico, y de escenarios	50 000 €/AVAC

Tabla 10. Características de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática

Estudio	Promotor	País	Intervenciones en comparación	Tipo de modelo	Horizonte temporal	Descuento	Perspectiva	Costes incluidos	Medida de resultado	Análisis de sensibilidad	Umbral utilizado en el estudio
Ginsberg 2015*	Independiente	Israel	Vacunación rutinaria con 4CMenB a los 2, 4 y 12 meses de edad Vs No vacunación	No explícito	100 años	3% para costes y beneficios	Social	Vacuna, tratamiento, transporte, pérdidas de productividad, efectos adversos, cuidados agudos y secuelas	AVAD, casos y muertes evitadas	De una, dos y tres vías	3 veces el PIB per cápita = 108 501 \$/AVAD
Moura 2019	Independiente	Brasil	Vacunación rutinaria con 4CMenB a los 2, 4 y 12 meses de edad Vs No vacunación	Modelo de cohorte	Toda la vida quizá, no explícito	5% para costes y beneficios	Pagador sanitario	Tratamiento de la meningitis, ingresos hospitalarios, vacuna, administración de la vacuna	AVAD, casos y muertes	De una vía y de escenarios	1 a 3 veces el PIB per cápita
Pouwels 2013*	Independiente	Países Bajos	Varias estrategias de vacunación rutinaria con 4CMenB (antes del año, y hasta 14 meses), incluyendo dosis de refuerzo Vs No vacunación	Markov	99 años	4% para costes y 1.5% para beneficios	Social	Costes directos (tratamiento agudo y discapacidades en largo plazo), pérdidas de productividad	AVAC, AVG	De una vía y probabilístico, análisis de escenario con incidencia incrementada	20 000-50 000 €/AVAC

Tabla 10. Características de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática

Estudio	Promotor	País	Intervenciones en comparación	Tipo de modelo	Horizonte temporal	Descuento	Perspectiva	Costes incluidos	Medida de resultado	Análisis de sensibilidad	Umbral utilizado en el estudio
Ruiz-Montero 2020	Independiente	España	Vacunación rutinaria con 4CMenB con dos posibles pautas: 1) 2, 4, 6 y 12 meses; 2) 3, 5 y 12 meses Vs No vacunación	Árbol de decisión	Toda la vida (82.7 años)	3% para costes y beneficios	Pagador sanitario	Vacunación (vacuna, administración), tratamiento agudo hospitalario, medicamentos, visita a primaria, secuelas, rastreo, seguimientos, pruebas diagnósticas	AVAC, casos y muertes evitadas	De una vía, probabilístico y de escenarios	24 000 €/AVAC

Tabla 10. Características de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática

Estudio	Promotor	País	Intervenciones en comparación	Tipo de modelo	Horizonte temporal	Descuento	Perspectiva	Costes incluidos	Medida de resultado	Análisis de sensibilidad	Umbral utilizado en el estudio
Scholz 2022	GSK	Alemania	Vacunación rutinaria con 4CMenB a los 2, 4 y 12 meses de edad Vs No vacunación	Dinámico	100 años	3% para costes y 1% beneficios (3% en escenarios)	Social (también se informa de coste excluyendo pérdidas de productividad)	Vacunación (vacuna, administración y efectos adversos); Fase aguda: hospitalización, respuesta salud pública (tratamiento y rastreo de casos); secuelas, rehabilitación, educación especial, cuidados a largo plazo; pérdidas de productividad	AVG, AVAC, casos y muertes evitadas	De una vía, probabilístico y de escenarios	1, 2 y 3 veces el PIB per cápita = 37 046 €, 74 092 y 111 138 €/AVAC
Tirani 2015*	Independiente	Italia	Vacunación rutinaria con 4CMenB a los 2, 3 y 4 meses y captación entre los 12 y 23 meses Vs No vacunación	Markov	100 años	3% para costes y beneficios	Pagador público sanitario (asumimos SNS en Italia)	Vacunación, cuidados agudos y secuelas	AVAC	De una vía, dos vías, probabilístico y de escenarios	40 000 €/AVAC

Tabla 10. Características de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática

Estudio	Promotor	País	Intervenciones en comparación	Tipo de modelo	Horizonte temporal	Descuento	Perspecti-va	Costes incluidos	Medida de resulta-do	Análisis de sensibi-lidad	Umbral utilizado en el estudio
Tu 2014*	Independiente	Canadá (Ontario)	Vacunación rutinaria con 4CMenB a los 2, 4 y 6 meses, y refuerzo a los 12 meses de edad Vs No vacunación	Markov	Toda la vida	5% para costes y beneficios	Pagador sanitario (Ministry of Health and Long-Term Care, Ontario)	Vacunación (incluidos efectos adversos), tratamiento de meningitis, costes de gestión de contactos de sanidad pública	AVAC, casos y muertes evitadas	Análisis de escenario s, análisis de una y dos vías	50 000 \$/AVAC

Estudios que informan de estrategias de vacunación en adolescentes únicamente

Tabla 10. Características de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática

Estudio	Promotor	País	Intervenciones en comparación	Tipo de modelo	Horizonte temporal	Descuento	Perspectiva	Costes incluidos	Medida de resultado	Análisis de sensibilidad	Umbral utilizado en el estudio
Breton 2020	Pfizer	Canadá	Vacunación rutinaria con la vacuna MenB-FHbp: 1) a los 14 años de edad (75% de cobertura), 2) a los 17 años de edad (75% de cobertura), 3) a los 17 años de edad (30% de cobertura) Vs No vacunación	Dinámico	30 años	3% para costes y beneficios	Social	Tratamiento de meningitis o costes asociados con muerte (ej.: hospital, prótesis tras amputación), tiempo de cuidador, tiempo perdido de trabajo (ej.: del cuidador o del paciente en el futuro por muerte o morbilidad neurológica)	AVAC, casos y muertes evitadas	De una vía	No indican, mencionan Walker 2010 [71]
Estudios que informan de estrategias de vacunación en niños/as, adolescentes o ambos											
Christensen 2013*	Independiente	Reino Unido (Inglaterra)	Varias estrategias de vacunación rutinaria con 4CMenB Vs No vacunación	1) Markov 2) Dinámico	100 años	3.5% para costes y beneficios (primeros 30 años); 3.0% de año 31 a 75; 2.5% de año 76 a 99	NHS & Personal and Social Service	Vacunación, efectos adversos, tratamiento agudo y largo plazo	AVAC, casos y muertes evitadas	Análisis de escenarios y probabilístico	30 000 £/AVAC

Tabla 10. Características de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática

Estudio	Promotor	País	Intervenciones en comparación	Tipo de modelo	Horizonte temporal	Descuento	Perspectiva	Costes incluidos	Medida de resultado	Análisis de sensibilidad	Umbral utilizado en el estudio
Christensen 2014*	Independiente	Reino Unido (Inglaterra)	Varias estrategias de vacunación rutinaria con 4CMenB Vs No vacunación	Dinámico	100 años	3.5% para costes y beneficios	NHS & Personal and Social Service	Vacunación, tratamiento y cuidados, efectos adversos, litigios	AVAC, AVG, casos y muertes evitadas	Análisis de escenarios	20 000 £/AVAC
Christensen 2016*	Independiente	Alemania	Varias estrategias de vacunación rutinaria con 4CMenB Vs No vacunación	1) Markov 2) Dinámico	100 años	3% para costes y beneficios	Pagador y social (en análisis de sensibilidad)	Vacunación, cuidados sanitarios agudos, pérdidas de productividad, apoyo tras cuidados, reacciones adversas	AVAC, casos y muertes evitadas	Análisis de escenarios y probabilístico	No indican
Hanquet 2014* (Informe de ETS)	Independiente	Bélgica	Varias estrategias de vacunación rutinaria con 4CMenB Vs No vacunación	1) Markov 2) Dinámico	100 años	3% para costes y 1.5% para beneficios	Pagador sanitario	Costes directos médicos asumidos por el sistema sanitario o por el propio paciente (vacunación, hospitalización, seguimiento, gestión de casos por salud pública)	AVAC, AVG, casos y muertes evitadas	De una y varias vías, incluyendo o escenarios; probabilístico	10 000 y 33 000 €/AVAC**

Tabla 10. Características de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática

Estudio	Promotor	País	Intervenciones en comparación	Tipo de modelo	Horizonte temporal	Descuento	Perspectiva	Costes incluidos	Medida de resultado	Análisis de sensibilidad	Umbral utilizado en el estudio
Lecocq 2016*	Independiente	France	Varias estrategias de vacunación rutinaria con 4CMenB Vs No vacunación	Markov multigene racional	100 años	4% para costes y beneficios (primeros 30 años); reducción progresiva hasta 2% a continuación	Social restringida (sin costes indirectos, solo costes directos)	Vacunación, cuidados agudos, secuelas a largo plazo	AVAC, casos evitados y muertes	De una vía y probabilístico	90 000 €/AVAC

4CMenB: Vacuna tetravalente Bexsero®; AVAC: Año de vida ajustado por calidad; AVAD: Año de vida ajustado por discapacidad; AVG: Año de vida ganado; GSK: GlaxoSmithKline; MenB-FHbp: Vacuna recombinante Trumenba®; NHS: National Health Service; PIB: Producto interior bruto; SNS: Sistema Nacional de Salud.

*Evaluación económica incluida en la revisión sistemática de Nwogu et al. (2021) [37]

**Utilizadas anteriormente en informes de vacunas para el neumococo en niños/as y papiloma humano en niñas de 12 años en Bélgica.

IV.1.3. Resultados de los estudios incluidos

Este apartado se estructura en dos subapartados dependiendo del grupo de edad a quien va dirigida la estrategia de vacunación: bebés hasta 12 meses y adolescentes.

Estrategias de vacunación en bebés hasta 12 meses

Diez estudios evaluaron las estrategias de vacunación consistentes en 3 dosis en el primer año de vida (Tabla 11); 9 estudios evaluaron la estrategia de 4 dosis (Tabla 12). Aquellos estudios que informan de casos y muertes evitadas encontraron en todos los casos que la alternativa consistente en vacunación es siempre más efectiva que no vacunar [46,50,70,55,58,60,62–65,67]. Todos los estudios salvo uno estiman ratios muy elevadas, por encima de 100 000 €/AVAC, por lo que todos los estudios salvo uno concluyen que la vacunación no es coste-efectiva en estos grupos de edad.

El único artículo que disiente es Beck et al., artículo financiado por la industria [69]. Estos autores analizaron los estudios de coste-efectividad previos para encontrar aspectos de la carga de la enfermedad que no fueran abordados. Luego, siguiendo una metodología secuencial, analizaron el impacto de hasta 5 grupos de aspectos: secuelas a largo plazo; efecto *spillover*; otros costes más allá de los directos sanitarios; gravedad de la meningitis y preferencias sociales para prevenirla; descuentos aplicados.

Entre los estudios que concluyen que la vacunación no es coste-efectiva se cuenta con el estudio realizado para España por Ruíz-Montero et al. [50]. Según estos autores, ni la estrategia de vacunación a 3, 5 y 12 meses ni la estrategia de vacunación a 2, 4, 6 y 12 meses son coste-efectivas en comparación con no vacunar desde la perspectiva del pagador sanitario. En ambos casos las ratios están cercanas a 300 000 €/AVAC. Los autores concluyen que dada la incidencia de MenB, el precio de la vacuna y el conocimiento actual sobre la vacuna, no es posible concluir que la vacunación infantil sea coste-efectiva en España [50].

Siete autores estimaron el precio umbral que haría que la vacunación fuera coste-efectiva en sus respectivos países y teniendo en cuenta los umbrales coste-efectividad citados en cada uno de sus artículos [46,50,58–60,64,66,67]. En Reino Unido, según el estudio más reciente, el precio de la vacuna tendría que rondar entre las 3 y las 8 libras para un umbral de coste-efectividad de 20 000 libras por AVAC [66]. Otros valores

son estimados asumiendo otros umbrales, tasas de descuento y eficacia de la vacuna [66]. Pouwels et al. [50] concluyó que incluso para la relativamente alta incidencia vista en los años 1990-1993, la vacuna tendría que tener un precio inferior a 10 € para ser coste-efectiva por debajo del umbral de 20 000 por AVAC en Países Bajos [59]. En España la vacuna tendría que tener un precio de 1.45 € o 3.37 € para que fuera coste-efectiva la vacunación hasta 12 meses con 4 o 3 dosis respectivamente, para un umbral de coste-efectividad de 24 000 €/AVAC [50]. Para más detalles véase Anexo 7. Precios umbrales que haría que la vacunación fuera coste-efectiva según la revisión sistemática de estudios de coste-efectividad.

Estrategias de vacunación en adolescentes

Seis estudios evaluaron las estrategias de vacunación en adolescentes (Tabla 13). Cuatro de ellos obtienen ratios muy elevadas, por encima de 100 000 €/AVAC mientras que los otros dos estudios obtienen ratios inferiores a 50 000 €/AVAC [55,58]. En estos dos estudios los resultados estaban condicionados por el uso de modelos dinámicos y de ciertos supuestos relacionados con el efecto de grupo. Hanquet et al. [55] encontraron que la vacunación en bebés era una alternativa dominada y que la vacunación en adolescentes era una opción coste-efectiva debido al menor número de dosis requeridas y el efecto sostenido de reducción de casos en el largo plazo, siempre y cuando se asumiera la existencia de efecto de grupo. Christensen et al. [58], por su parte, encontraron que la vacunación en adolescentes, con o sin captación de otros grupos de edad, era la opción más favorable desde la perspectiva del coste-efectividad, aunque por encima del umbral de coste-efectividad considerado en su artículo para Inglaterra. En un modelo publicado posteriormente, también dinámico, Christensen et al. [60] incorporaron nuevas pruebas, admitieron la necesidad de más estudios sobre el efecto de grupo de la vacunación exclusiva en adolescentes, y concluyeron que la combinación de vacunación en población infantil y adolescente podría ser la opción más coste-efectiva si los precios fueran competitivos.

Al igual que en las estrategias de vacunación en niños/as, en las estrategias de vacunación en adolescentes se evitan casos y muertes asociadas a meningitis [60,62,65,68].

Tabla 11. Resultados de las evaluaciones económicas que comparan estrategias de vacunación de 3 dosis en bebés hasta 12 meses con no vacunación

Estudio	Perspectiva	Estrategia de vacunación	RCEI, unidades monetarias por AVAC o AVAD (comparado con no vacunar)	Moneda y año
Beck 2021	Social	2, 4, +12 meses	18 645 £/AVAC	Libras esterlinas de 2015
Christensen 2017	NHS & Personal and Social Service	2, 4, +12 meses	168 000 £/AVAC	Libras esterlinas de 2016
		2, 4, +12 meses + catch-up en 1 año	167 400 £/AVAC	
		2, 4, +12 meses + catch-up en 1-2 años	167 900 £/AVAC	
		2, 4, +12 meses + catch-up en 1-4 años	170 100 £/AVAC	
Ginsberg 2016	Social	2, 4 y 12 meses	302 629 \$/AVAD	Dólares de EE.UU. de 2013
Moura 2019	Pagador sanitario	2, 4 y 12 meses	370 219 R\$/AVAD	Real brasileño (no se indica el año)
Ruiz-Montero 2020	Pagador sanitario	3, 5, +12 meses	277 984 €/AVAC	Euros de 2015 (de España)
Scholz 2022	Social	2, 4 y 12 meses	188 762 €/AVAC	Euros de 2015 (de Alemania)
	Excluyendo CPP	2, 4 y 12 meses	194 691 €/AVAC	
Tirani 2015	SNS	2, 3 y 4 meses + catch up en 12-23 meses	376 042 €/AVAC	Euros de 2013 (de Italia)
Christensen 2013 - modelo Markov	NHS & Personal and Social Service	2, 3 y 4 meses	175 600 £/AVAC	Libras esterlinas de 2008
Christensen 2014	NHS & Personal and Social Service	2, 4 y 12 meses	163 100 £/AVAC	Libras esterlinas de 2011

		2, 4 y 12 meses, y 13 años	163 300 £/AVAC	
Christensen 2016 - modelo Markov	Pagador sanitario	6, 8 y 12 meses	1 963 100 €/AVAC	Euros de 2013 (de Alemania)
		6, 8 y 12 meses con 2 dosis de catch-up en 1-17 años	3 309 900 €/AVAC	
Christensen 2016 - modelo dinámico		6, 8 y 12 meses	1 280 900 €/AVAC	
		6, 8 y 12 meses con 2 dosis de catch-up en 1-17 años	998 900 €/AVAC	
AVAC: Año de vida ajustado por calidad; AVAD: Año de vida ajustado por discapacidad; CPP: Costes por pérdida de productividad; NHS: <i>National Health Service</i> ; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental.				

Tabla 12. Resultados de las evaluaciones económicas que comparan estrategias de vacunación de 4 dosis en bebés hasta 12 meses con no vacunación

Estudio	Perspectiva	Estrategia de vacunación	RCEI, unidades monetarias por AVAC (comparado con no vacunar)	Moneda y año
Gasparini 2016	Social	2, 4, 6 y 12 meses + refuerzo a los 11 años	109 762 €/AVAC	Euros de 2013 (de Italia)
	Sistema Nacional de Salud	2, 4, 6 y 12 meses + refuerzo a los 11 años	120 990 €/AVAC	
Pouwels 2013	Social	2, 3, 4, +11 meses	243 778 €/AVAC	Euros de 2009 (de Países Bajos)
		2, 3, 4, +11 meses + refuerzo a los 12 años	247 139 €/AVAC	
Ruiz-Montero 2020	Pagador sanitario	2, 4, 6, +12 meses	349 857 €/AVAC	Euros de 2015 (de España)
Tu 2014	Pagador sanitario	2, 4, 6, +12 meses	4 756 189 \$/AVAC	Dólares canadienses de 2012
		2, 3, 4, +12 meses	162 800 £/AVAC	Libras esterlinas de 2008

Tabla 12. Resultados de las evaluaciones económicas que comparan estrategias de vacunación de 4 dosis en bebés hasta 12 meses con no vacunación

Estudio	Perspectiva	Estrategia de vacunación	RCEI, unidades monetarias por AVAC (comparado con no vacunar)	Moneda y año
Christensen 2013 - modelo Markov	NHS & Personal and Social Service	2, 4, 6, +12 meses	164 100 £/AVAC	
		2, 3, 4, +12 meses + catch-up en 1-4 años	238 500 £/AVAC	
		2, 3, 4, +12 meses + catch-up en 1-17 años	290 000 £/AVAC	
Christensen 2013 - modelo dinámico	NHS & Personal and Social Service	2, 3, 4, +12 meses	96 000 £/AVAC	Libras esterlinas de 2008
		2, 4, 6, +12 meses	91 800 £/AVAC	
		2, 3, 4, +12 meses + catch-up en 1-4 años	97 600 £/AVAC	
		2, 3, 4, +12 meses + catch-up en 1-17 años	83 400 £/AVAC	
Christensen 2014	NHS & Personal and Social Service	2, 3, 4, +12 meses	221 000 £/AVAC	Libras esterlinas de 2011
		2, 3, 4, +12 meses (sin coste de vacuna para meningococo C en niños/as)	210 500 £/AVAC	
		2, 3, 4, +12 meses con 2 dosis de catch-up en 1-4 años	219 700 £/AVAC	
		2, 3, 4, +12 meses, y 13 años	199 000 £/AVAC	
		2, 3, 4, +12 meses, y 13 años, cambiando después de 10 años a 2, 4 y 12 meses y 13 años	174 000 £/AVAC	
Christensen 2016 - modelo Markov	Pagador sanitario	2, 3, 4, +12 meses	2 015 300 €/AVAC	Euros de 2013 (de Alemania)
		2, 3, 4, +12 meses con 2 dosis de catch-up en 1-4 años	2 154 800 €/AVAC	

Tabla 12. Resultados de las evaluaciones económicas que comparan estrategias de vacunación de 4 dosis en bebés hasta 12 meses con no vacunación

Estudio	Perspectiva	Estrategia de vacunación	RCEI, unidades monetarias por AVAC (comparado con no vacunar)	Moneda y año
		2, 3, 4, +12 meses con 2 dosis de catch-up en 1-17 años	3 228 000 €/AVAC	
		2, 4, 6, +12 meses	2 089 700 €/AVAC	
		2, 4, 6, +12 meses con 2 dosis de catch-up en 1-17 años	3 264 500 €/AVAC	
Christensen 2016 - modelo dinámico	Pagador sanitario	2, 3, 4, +12 meses	1 391 300 €/AVAC	Euros de 2013 (de Alemania)
		2, 3, 4, +12 meses con 2 dosis de catch-up en 1-4 años	1 369 600 €/AVAC	
		2, 3, 4, +12 meses con 2 dosis de catch-up en 1-17 años	1 257 200 €/AVAC	
		2, 4, 6, +12 meses	1 429 400 €/AVAC	
		2, 4, 6, +12 meses con 2 dosis de catch-up en 1-17 años	1 283 000 €/AVAC	
Hanquet 2014 - modelo estático *	Pagador sanitario - gratis para sujetos	3, 5, 6, +12 meses	422 700 €/AVAC	Euros de 2012 (de Bélgica)
	Pagador sanitario - parcialmente reembolsada	3, 5, 6, +12 meses	663 600 €/AVAC	
	Pagador sanitario - de pago	3, 5, 6, +12 meses	667 800 €/AVAC	
Lecocq 2016 **	Social restringida	3, 5, 6 + 13 meses	222 641 €/AVAC	Euros de 2011 (de Francia)
		3, 5, 6 + 13 meses + refuerzo a los 15 años + captación a los 15 años	188 511 €/AVAC	

AVAC: Año de vida ajustado por calidad; NHS: *National Health Service*; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental.

*Hanquet et al. no presentaron los resultados de su modelo dinámico comparando cada estrategia con no vacunar, sino con la estrategia anterior más eficiente. Las estrategias de vacunación en niños/as hasta 12 meses son dominadas o resultan en RCEI muy elevadas (>470000 €/AVAC).

**Lecocq et al. también evaluaron las estrategias consistentes en vacunación a los 13 meses, 15 meses y refuerzo a los 27 meses, con y sin catch up. En ambos casos las RCEI son de nuevo muy elevadas (>190000 €/AVAC).

Tabla 13. Resultados de las evaluaciones económicas que comparan estrategias de vacunación en adolescentes con no vacunación

Estudio	Perspectiva	Estrategia de vacunación	RCEI, unidades monetarias por AVAC (comparado con no vacunar)	Moneda y año
Breton 2020	Social	14 años de edad (75% de cobertura)	975 954 \$/AVAC	Dólares canadienses de 2015
		17 años de edad (75% de cobertura)	684 654 \$/AVAC	
		17 años de edad (30% de cobertura)	489 700 \$/AVAC	
Christensen 2013 - modelo dinámico	NHS & Personal and Social Service	Adolescentes: 0, 2 meses, 6 meses según calendario vacunal	40 200 £/AVAC	Libras esterlinas de 2008
		Adolescentes (0, 2 meses, 6 meses según calendario vacunal) + captación en 13-17 años	39 200 £/AVAC	
Christensen 2014	NHS & Personal and Social Service	13 años	104 900 £/AVAC	Libras esterlinas de 2011
		13 años con 2 dosis de catch-up en 14-17 años	102 700 £/AVAC	
Christensen 2016 - modelo dinámico	Pagador sanitario	12 años	540 800 €/AVAC	Euros de 2013 (de Alemania)
		12 años con 2 dosis de catch-up en 13-17 años	520 100 €/AVAC	
Hanquet 2014 - modelo dinámico	Pagador sanitario - gratis para sujetos	14 años	24 400 €/AVAC	Euros de 2012 (de Bélgica)
	Pagador sanitario - parcialmente reembolsada	14 años	34 600 €/AVAC	
	Pagador sanitario - de pago	14 años	37 700 €/AVAC	
Lecocq 2016	Social restringida	15 años	135 092 €/AVAC	Euros de 2011 (de Francia)

AVAC: Año de vida ajustado por calidad; NHS: *National Health Service*; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental.

IV.2 Análisis económico

IV.2.1. Resultados del caso base

La Tabla 14 muestra los resultados del modelo en cuanto a casos de MenB y muertes evitadas por la vacunación. Tal y como se observa, con ambas pautas se evitan casos, tanto leves como graves, así como muertes debidas a la enfermedad. No existen excesivas diferencias en cuanto al número total de casos y muertes evitadas entre pautas de vacunación, siendo mayor el número de casos y muertes evitadas en la pauta de 3+1.

Tabla 14. Resultados del modelo en el caso base			
Pauta 2+1			
	Vacunación	No vacunación	Diferencia
Casos MenB sin secuelas	98.66	166.87	-68.21
Casos MenB con secuelas leves	102.55	173.46	-70.91
Casos MenB con secuelas graves	27.26	46.11	-18.85
Muertes	16 109 123.88	16 110 262.68	-1138.8
Pauta 3+1			
	Vacunación	No vacunación	Diferencia
Casos MenB sin secuelas	96.52	166.87	-69.57
Casos MenB con secuelas leves	100.33	173.46	-73.13
Casos MenB con secuelas graves	26.67	46.11	-19.44
Muertes	16 109 087.48	16 110 262.68	-1175.2

La Tabla 15 presenta los resultados del análisis coste-efectividad en el caso base para una cohorte de 500 000 niños/as menores de 1 año de edad (con y sin tasa de descuento). Los resultados muestran que el coste promedio por individuo para la estrategia de no vacunar, vacunar con la pauta 2+1 y vacunar con la pauta 3+1 es de 13.19 €, 229.40 € y 303.23 € respectivamente. Los AVAC promedio son ligeramente más elevados con

la estrategia de vacunar con la pauta 3+1 que con el resto de las estrategias comparadas. Sin embargo, esta pequeña diferencia en AVAC entre alternativas hace que las opciones de vacunar (con cualquier pauta) frente a MenB no resulten ser intervenciones coste-efectivas desde la perspectiva del SNS (RCEI > 25.000 €/AVAC) considerando la incidencia actual de la enfermedad en nuestro país.

Los resultados del coste-efectividad de la vacunación sin aplicar la tasa de descuento a costes y a efectos van en la misma línea (Tabla 15). Aunque se obtienen RCEI menores que las que se obtienen aplicando la tasa de descuento del 3% recomendada, la vacunación frente a MenB (ambas pautas evaluadas) sigue siendo una alternativa no coste-efectiva desde la perspectiva del SNS (RCEI > 25.000 €/AVAC).

Tabla 15. Resultados del análisis coste-efectividad en el caso base			
Tasa de descuento del 3% para costes y efectos			
	Coste	AVAC	RCEI frente a no vacunar
No vacuna	13.19 €	28.76605	
Vacunación 2+1	229.40 €	28.76695	241 610 €/AVAC
Vacunación 3+1	303.23 €	28.76697	313 753 €/AVAC
Tasa de descuento del 0% para costes y efectos			
	Coste	AVAC	RCEI frente a no vacunar
No vacuna	14.65 €	75.27458	
Vacunación 2+1	230.69 €	75.27680	97.201 €/AVAC
Vacunación 3+1	304.51 €	75.27687	126 375 €/AVAC
AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental			

Teniendo en cuenta horizontes temporales inferiores a la esperanza de vida de los individuos, encontramos que los resultados muestran que la vacunación estaría ligada a un coste incremental por AVAC mayor. Esto es debido, principalmente, a que en horizontes temporales cortos no se tienen en cuenta parte de los beneficios a largo plazo de, por ejemplo, los años de vida de los niños/as que no mueren prematuramente debido a la EMI o la calidad de vida de los pacientes que no sufren las secuelas gracias a la vacunación. Sin embargo, el resultado sigue confirmando el

no coste-efectividad de este tipo de estrategias en el momento actual (Tabla 16).

Tabla 16. Resultados del caso base para diferentes horizontes temporales			
Resultado	No vacunación	Pauta 2+1	Pauta 3+1
10 años			
Coste	10.11 €	226.32 €	300.14 €
AVAC	8.32470	8.32501	8.32502
RCEI frente a no vacunar		687 547 €/AVAC	890 226 €/AVAC
20 años			
Coste	10.97 €	227.18 €	301.00 €
AVAC	14.51278	14.51327	14.51328
RCEI frente a no vacunar		441 093 €/AVAC	572 048 €/AVAC
30 años			
Coste	11.40 €	227.61 €	301.43 €
AVAC	19.10422	19.10484	19.10486
RCEI frente a no vacunar		348 424 €/AVAC	452 143 €/AVAC
RCEI: Ratio coste-efectividad incremental			

En la Tabla 17 se muestran los resultados del análisis coste-efectividad en el caso base teniendo en cuenta la perspectiva social. Tal y como se observa, se obtienen resultados similares a los obtenidos teniendo en cuenta la perspectiva del SNS y las RCEI para cualquiera de las estrategias de vacunación superan los 200 000 €/AVAC.

Tabla 17. Resultados del análisis coste-efectividad en el caso base (Perspectiva social)			
	Coste	AVAC	RCEI frente a no vacunar
No vacuna	50.35 €	28.76605	
Vacunación 2+1	243.77 €	28.76695	216 142 €/AVAC
Vacunación 3+1	314.67 €	28.76697	285 929 €/AVAC
AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental			

IV.2.2. Resultados del análisis de sensibilidad

Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico (Tabla 18) van en la línea de los resultados estimados en el caso base, obteniéndose RCEI extremadamente altas y muy por encima del umbral de coste-efectividad para las estrategias de vacunación comparadas en la evaluación económica.

Tabla 18. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico			
	Coste [IC 95%]	AVAC [IC 95%]	RCEI frente a no vacunar
No vacuna	3.10 € [1,54 €; 5.72 €]	29.14960 [24.75006; 30.06736]	
Pauta 2+1	223.97 € [220.20 €; 228.07 €]	29.14970 [24.75018; 30.06743]	2 322 601 €/AVAC
Pauta 3+1	297.85 € [293.07 €; 303.06 €]	29.14971 [24.75019; 30.06743]	2 931 997 €/AVAC
AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; IC: Intervalo de confianza			

La Tabla 19 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 la efectividad de la vacuna tienen un efecto significativo sobre los resultados de coste-efectividad. Si consideramos una efectividad de al menos el 80%, considerando la incidencia actual, una estrategia de vacunación sistemática frente a MenB con la pauta 2+1 sería una alternativa coste-efectiva desde la perspectiva del SNS siempre y cuando el precio por dosis de la vacuna fuera de 4.5€.

En el caso de que la incidencia de la enfermedad aumentara en un 2.5% o 10%, un escenario coste-efectivo, para la pauta 2+1, sería aquel en el que la efectividad de la vacuna fuera del 80% y el precio por dosis fuera de 5 € o 5.5 € respectivamente (Tabla 19).

Tabla 19. Resultados de los análisis por escenarios		
	RCEI (€/AVAC)	
Escenario	Pauta 2+1 vs No vacuna	Pauta 3+1 vs No vacuna
Caso base	241 610 €/AVAC	313 753 €/AVAC
ESCENARIO 1: Efectividad vacuna: 80% Incidencia actual Precio por dosis: 4.5 €	24 764 €/AVAC	34 328 €/AVAC
ESCENARIO 2: Efectividad vacuna: 80% Aumento de la incidencia: 10% Precio por dosis: 5.5 €	24 626 €/AVAC	34 148 €/AVAC
ESCENARIO 3: Efectividad vacuna: 80% Aumento de la incidencia: 2.5% Precio por dosis: 5 €	24 875 €/AVAC	35 106 €/AVAC
AVAC: Años de vida ajustado por calidad; HA: Hepatitis A; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental		

IV.2.3. Resultados del análisis de impacto presupuestario

La Tabla 20 muestra las proyecciones de población menor de 12 meses por CCAA y a nivel nacional estimadas por el INE y empleadas en la estimación del AIP. En la Tabla 21 se muestran los resultados de la estimación del impacto presupuestario a 5 años de la implantación de una estrategia de vacunación sistemática frente a MenB en población infantil menor de 12 meses. La pauta de vacunación para la que se estima el impacto presupuestario corresponde a la pauta 2+1 por ser la que obtiene mejores resultados de coste-efectividad. Tal y como se observa, dada la baja incidencia actual de la enfermedad y el elevado precio de la vacuna,

el coste de los casos de MenB 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 MenB con la pauta 2+1 podría suponer un gasto para el SNS que podría alcanzar los 44 millones de euros 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 20. 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 21. Impacto presupuestario a 5 años (Pauta de vacunación 2+1)

CC.AA.	2022	2023	2024	2025	2026
Andalucía	8.396.358 €	8.356.382 €	8.375.181 €	8.410.579 €	8.461.515 €
Aragón	1.215.190 €	1.213.852 €	1.221.301 €	1.232.950 €	1.248.332 €
Principado de Asturias	615.221 €	597.687 €	584.376 €	573.942 €	566.162 €
Illes Balears	1.225.315 €	1.228.271 €	1.249.373 €	1.272.767 €	1.297.742 €
Canarias	1.631.105 €	1.630.828 €	1.645.739 €	1.663.748 €	1.684.750 €
Cantabria	418.863 €	413.735 €	406.918 €	402.089 €	399.160 €
Castilla y León	1.684.937 €	1.653.874 €	1.636.475 €	1.625.098 €	1.619.115 €
Castilla - La Mancha	1.876.809 €	1.863.349 €	1.865.630 €	1.873.760 €	1.886.801 €
Cataluña	7.395.727 €	7.423.725 €	7.547.639 €	7.695.755 €	7.861.734 €
Comunitat Valenciana	4.585.704 €	4.609.184 €	4.658.816 €	4.722.662 €	4.797.999 €
Extremadura	930.137 €	919.501 €	912.792 €	906.995 €	902.082 €
Galicia	1.899.367 €	1.861.490 €	1.837.458 €	1.820.488 €	1.809.491 €
Comunidad de Madrid	6.568.639 €	6.568.998 €	6.627.371 €	6.706.086 €	6.798.500 €
Región de Murcia	1.770.555 €	1.779.164 €	1.809.690 €	1.844.837 €	1.883.959 €
Comunidad Floral del Navarra	657.774 €	662.323 €	668.954 €	678.832 €	691.376 €
País Vasco	1.831.180 €	1.816.662 €	1.815.629 €	1.823.762 €	1.839.750 €
La Rioja	280.054 €	280.329 €	281.422 €	283.724 €	286.781 €
Ceuta	90.617 €	89.575 €	88.888 €	88.508 €	88.313 €
Melilla	119.584 €	116.590 €	116.326 €	116.657 €	117.270 €
Total España	43.193.136 €	43.085.516 €	43.349.978 €	43.743.238 €	44.240.831 €

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 22).

Tabla 22. 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 porque no trataban aspectos relacionados con las secuelas de la enfermedad a largo plazo, la calidad de vida o equidad, relevantes para este informe; 2 por no centrarse en la población de interés; 5 por diseño.

Una vez cerrado el plazo establecido para que los agentes de interés relacionados con la vacunación frente a MenB 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: 2 RS [22,72], 1 estudio de cohorte [67, 68], 1 estudio

de serie de casos [75] y 1 estudio observacional [76]. Las principales características de estos estudios se describen en la Tabla 23.

Tabla 23. 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 de médicos de atención primaria nacional	Todos los niños/as 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>MenB</u>:. Era menos probable que la vacuna se administrara a tiempo en Londres y más probablemente en el norte de Inglaterra. Las áreas menos desfavorecidas representaron la menor puntualidad y también las administraciones posteriores de la primera dosis de la vacuna, mientras que la puntualidad de las dosis posteriores mejoró con la disminución de la privación. La oportunidad de la segunda dosis de la vacuna MenB fue similar para niños y niñas. <u>MenACWY</u>: 13% de los niños y 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/as 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). La vacuna se administró menos a tiempo y más temprano en Londres, y claramente más a tiempo en el sur, centro y este de Inglaterra (OR: 2.3 y 2.4).	Los autores no declaran conflictos de interés

Tabla 23. 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
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 de Norte América	Analizar integralmente la finalización de la vacunación de MenACWY en adolescentes y observar los determinantes interestatales de vacunación.	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. Determinantes demográficos a nivel individual (ingresos familiares, raza/etnicidad) se asociaron con la finalización y el cumplimiento de la vacunación. Las características clínicas y del dispensador también fueron importantes determinantes de la finalización de la dosis primaria y de refuerzo. La mayor frecuencia de visitas a la atención médica en el último año y la realización de un examen de niño/a sano/a entre los 11 y los 12 años se asociaron con un aumento de 1,4 a 1,5 veces en la probabilidad de completar la vacuna. Una mayor probabilidad de completar la vacuna se vio influenciada por las condiciones de salud de alto riesgo y estar al día con otras vacunas para adolescentes. Determinantes a nivel estatal, la proporción de pediatras por niños/as se asoció con la probabilidad de completar ambas dosis de vacunas.	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 fondos de investigación de GlaxoSmithKline.

Tabla 23. 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
				La proporción de uso de una base de datos computarizada que registra todas las vacunas administradas dentro de cada estado, se asoció positivamente con la probabilidad de completar y cumplir con la vacuna. La variación entre estados en los resultados de la vacunación persistió incluso después de ajustar los determinantes significativos a nivel individual y estatal. El estado de residencia persistió como un determinante importante en la probabilidad de cumplimiento y finalización de la vacuna.	
Deng, 2021 Australia	Describir las secuelas a largo plazo de la enfermedad meningocócica (serogrupo B) para medir el costo físico, psicológico y de calidad de vida (CdV) asociada.	Estudio de serie de casos y cuestionario autocumplimentado HUI-3 a madres/padres/cuidadores	11 niños/as de hasta 14 años que ingresaron en una unidad de cuidados intensivos (UCI) de un hospital pediátrico con EMI grave del serogrupo B	Casi la mitad de los casos presentaron complicaciones inmediatas, como shock, coagulopatía, insuficiencia renal aguda y convulsiones. La mayoría de las secuelas a largo plazo observadas fueron similares a las reportadas previamente, pero se identificaron algunas que pueden ocurrir muchos años después del evento inicial: discrepancias en la longitud de las piernas que requirieron cirugía repetida, y posibles complicaciones del desarrollo neurológico, como retraso en el habla y ansiedad; la necrosis del injerto de piel, el daño óseo. Los niños/as con complicaciones físicas requerían atención médica y sanitaria continua de múltiples profesionales, con una frecuencia semanal después de la enfermedad inicial, lo que contribuye a la carga sanitaria económica hasta 5 años después de la infección. Las complicaciones de aparición tardía se habrían subestimado en estudios previos con una duración de seguimiento más corta. El puntaje de (HUI-3) fue generalmente más bajo para aquellos con complicaciones físicas más graves que requirieron readmisiones y visitas ambulatorias frecuentes, lo que refleja su peor CdV.	No hay declaración expresa de conflictos de interés por parte de los autores

Tabla 23. 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
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 muestran un amplio espectro de secuelas físicas, neurológicas o psicológicas, aunque faltan estudios específicos sobre CdV. Las secuelas físicas incluyen amputaciones y cicatrices (hasta el 55% de los niños/as y 18% de los adolescentes). Las neurológicas son pérdidas auditivas (hasta 19% en bebés, 13% en niños/as y 3% en adolescentes). Las secuelas psicológicas incluyen ansiedad, dificultades de aprendizaje y de comportamiento. Se encuentran impactos en la CdV a corto y largo plazo tanto en los afectados como en sus padres y cuidadores. La CdV era peor para aquellos con secuelas cognitivas o comportamentales. Los estudios más recientes incluían mayor número de secuelas.	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	Población infantil, adolescente y adulta 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/as 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 señalan 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 y 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/as, 13% de los niños/as, 12% de los adolescentes y 8% de los adultos/as en algunos estudios. Dos estudios retrospectivos más amplios mostraron cifras más bajas (7.4% en niños/as y 3.3% en adultos/as 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 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 fue 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 e infantes de 0 a 4 años.

A partir de la revisión de la literatura, se identificó un rango amplio de posibles secuelas, las 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 a los desafíos de sintetizar la escasa evidencia y al subregistro de las secuelas psicológicas/conductuales, las que suelen manifestarse al cabo de un tiempo prolongado.

Por último, un estudio de serie de casos [75] con 11 niños/as de hasta 14 años que ingresaron en una UCI de un hospital pediátrico con EMI grave del serogrupo B muestra que casi la mitad de los casos presentaron complicaciones inmediatas, como shock, coagulopatía, insuficiencia renal aguda y convulsiones. La mayoría de las secuelas a largo plazo observadas fueron similares a las reportadas previamente, pero se identificaron algunas que pueden ocurrir muchos años después del evento inicial: discrepancias en la longitud de las piernas que requirieron cirugía repetida, y posibles complicaciones del desarrollo neurológico, como retraso en el habla y ansiedad; la necrosis del injerto de piel y el daño óseo. Los infantes con complicaciones físicas requerían atención médica y sanitaria continua de múltiples profesionales, con una frecuencia semanal después de la enfermedad inicial, lo que contribuye a incrementar a la carga sanitaria económica hasta 5 años después de la infección. Las complicaciones de aparición tardía se habrían subestimado en estudios previos con una duración de seguimiento más corta. El puntaje de un cuestionario auto informado contestado por padres (Health Utility Index, HUI-3) fue generalmente más bajo para aquellos con complicaciones físicas más graves que requirieron readmisiones y visitas ambulatorias frecuentes, lo que refleja su peor calidad de vida.

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 inmunización pediátrica son esenciales para garantizar una protección óptima contra 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 decir, la puntualidad de las vacunas es bajo. 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 infante 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 [73]. 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 [76].

El estudio de Bauwens et al. [73], 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 meningocócica para el serogrupo MenB y para el tetravalente 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, ya que se recopilaron los datos de género, la región de residencia y los quintiles del Índice de Privación Múltiple basados en el código postal. Los resultados muestran que la mayoría de las primeras dosis de la vacuna MenB se administraron dentro del mes siguiente a la edad recomendada (90%) y el resto demasiado tarde (10%). Las segundas dosis fueron administradas más de 2 meses después de cumplir 14 años (81%), mientras que un porcentaje menor (13%) de los niños/as recibieron la vacuna antes de la edad prevista de 14 años, siendo la mediana de la desviación de la pauta recomendada de 29 meses (Rango intercuartílico: 6-55). Las terceras dosis se administraron demasiado pronto (35%) y en menor medida, demasiado tiempo después de la segunda dosis (20 %). Tanto las segundas como las terceras dosis se administraron dentro del mes siguiente al intervalo recomendado.

Las áreas menos desfavorecidas representaron la menor puntualidad en la administración de la primera dosis de la vacuna, mientras que la puntualidad de las dosis posteriores mejoró con la disminución de la privación. Dado que las vacunas pediátricas de rutina se proporcionan de forma gratuita en Inglaterra, la causa de la impuntualidad no está relacionada con la falta de medios financieros para

pagar las vacunas, sino que podría estar relacionada con otros factores que están asociados con la mala utilización de los servicios de atención médica que a menudo se observan en las familias de bajos ingresos. La oportunidad de la segunda dosis de la vacuna frente a MenB fue similar para niñas y niños.

El estudio concluye que las dosis posteriores administradas a intervalos más cortos que los recomendados pueden inducir una respuesta inmunitaria reducida y una protección menos duradera, y se requiere reinmunización cuando el intervalo es inferior al intervalo mínimo (8 semanas para MenB). Cualquier desviación de las edades programadas o los intervalos entre las vacunas socava potencialmente tanto la inmunidad personal como la del rebaño. Por lo tanto, las intervenciones para mejorar la cobertura de la vacunación también deben abordar la puntualidad de las vacunas. Dichos esfuerzos deben incluir intervenciones educativas, clínicas y políticas dirigidas a mejorar la infraestructura utilizada para la administración de vacunas, capacitar a los profesionales de la salud y educar a los padres para crear conciencia sobre la importancia de las vacunas oportunas. También se debe considerar el fortalecimiento de la relación entre los proveedores de atención médica y, en particular, los padres con varios hijos y las familias con un nivel socioeconómico y educativo más bajo.

Finalmente, Brennan et al. [76], 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

Bauvens et al. 2021 propone desarrollar un coeficiente para ajustar las tasas de cobertura de vacunación que tengan 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 ocho 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 potencialmente no válidas 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 contra 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/as 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.

Por último, merece la pena destacar la necesidad de estudios que analicen la duración de la protección vacunal y su evolución con el tiempo.

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 [77]. Kaufman et al. [78] que identifica 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 24.

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

Tabla 24. 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 MenB con no vacunar a dicha población desde la perspectiva del SNS. Para ello, se ha realizado una revisión sistemática de la evidencia acerca del coste-efectividad de la vacunación frente a este virus y 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, se discuten 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 16 evaluaciones económicas, 11 incluidas en una revisión previa [37] y otras 5 publicadas entre 2019 y 2022. Todos los estudios coinciden en que la vacunación frente a MenB reduce el número de casos y de muertes por meningitis. Todos los estudios excepto uno [69] concluyen, además, que la vacunación no es coste-efectiva al encontrar todos ellos ratios coste-efectividad incremental muy elevadas. Varios autores lo explican debido a la baja incidencia de la enfermedad en sus respectivos países como Canadá [68], Francia [65] o Países Bajos [59] y/o el alto coste de la vacuna [37].

Los autores que comparan distintas estrategias de vacunación por medio de un modelo dinámico encontraron, además, que las RCEI son mayores en las estrategias dirigidas a población infantil que en las dirigidas a adolescentes [37]. Además, las estrategias que combinan vacuna en la infancia con refuerzos en la adolescencia son mejores que solo vacunar en la infancia [37].

La RS no está exenta de limitaciones tales como solo incluir los idiomas inglés o español. No obstante, la búsqueda, la extracción de datos y la síntesis resultan validadas tras la comparación con el trabajo realizado por Nwogu et al. [37]. Por otro lado, esta revisión actualiza a la anterior, además de informar de una serie de datos no recogidos en la anterior revisión tales como financiación de los estudios, detalle de ratios y precios umbrales, además de valorar la calidad metodológica mediante

los criterios de Drummond et al. [35] en lugar del instrumento CHEERS [79] que es de utilidad para valorar la calidad del informe.

V.2. Análisis económico

La evaluación económica y, más 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 [80]. 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 [81].

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 [82]. 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. Sin embargo, en aquellas infecciones en las que la vacunación no evite la transmisión del virus, como el caso de MenB, la principal ventaja de la utilización de los modelos estáticos frente a los dinámicos radica en su mayor sencillez y menor coste computacional.

En este informe se ha estimado el coste-efectividad de la vacunación sistemática frente a MenB en población infantil menor de 12 meses desde la perspectiva del SNS. Para ello, se ha desarrollado un modelo matemático de tipo Markov en el que se modela la historia natural de la MenB a continuación de un árbol de decisión que simula y compara la no vacunación frente a la vacunación sistemática infantil frente a MenB con dos pautas de vacunación: 1) la pauta 2 + 1 (vacunación a los 3, 5 y 12 meses) y 2) la pauta 3 + 1 (vacunación a los 2, 4, 6 y 12 meses).

Los resultados del análisis de coste-efectividad obtenidos muestran que una estrategia de vacunación sistemática frente a MenB no sería una alternativa coste-efectiva desde la perspectiva del SNS teniendo en

cuenta el nivel de incidencia actual de la enfermedad en nuestro país y el coste de la vacuna.

Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico realizados para el modelo estático confirman estos hallazgos obteniéndose RCEI muy por encima del umbral de coste-efectividad de 25 000 €/AVAC usado como referencia en España [42].

Nuestros resultados van en línea con los obtenidos en otras evaluaciones económicas. En el contexto internacional y nacional, todos los estudios revisados salvo uno, concluyen que las estrategias de vacunación infantil frente a MenB (con cualquier pauta) si bien resultan efectivas en cuanto a casos de infección evitados, no resultan ser opciones coste-efectivas teniendo en cuenta las disponibilidades a pagar de referencia en cada país. Las RCEI de estos estudios al comparar las estrategias de vacunación frente a la no vacunación superan los 100 000 €/AVAC.

El único estudio que considera que la vacunación sistemática frente a MenB podría llegar a ser una alternativa coste-efectiva es Beck et al., artículo de Reino Unido y financiado por la industria [69]. Los autores analizaron los estudios de coste-efectividad previos para encontrar aspectos de la carga de la enfermedad que no fueran abordados y cuya alteración podría conllevar a un cambio en la RCEI en favor de la vacunación. De manera secuencial, analizan el impacto de las secuelas a largo plazo; efecto *spillover*; otros costes más allá de los directos sanitarios; gravedad de la EMI y preferencias sociales para prevenirla y descuentos aplicados. En el mejor escenario para la vacunación en el que se modifican estos cinco aspectos en favor de la vacunación, ofrecen una RCEI que podría llegar a los 18 645 libras por AVAC. Sin embargo, no deja de ser un supuesto no ajustado a la realidad actual. En nuestro caso, en el análisis por escenarios, nuestros resultados apuntan a que la efectividad de la vacuna debería de llegar al 80% (actualmente es del 72%) y el precio por dosis no debería superar los 5 € para que la estrategia de vacunación con la pauta 2 + 1 fuera una opción coste-efectiva.

Entre los estudios que concluyen que la vacunación no es coste-efectiva se encuentra el estudio realizado en España por Ruíz-Montero et al. [50]. Según estos autores, la estrategia de vacunación sistemática (pauta 2 + 1 o pauta 3 + 1) no es coste-efectiva en comparación con no vacunar desde la perspectiva del pagador sanitario.

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 MenB 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.

Por otro lado, la eficacia de la vacuna frente a MenB empleada en el modelo económico del presente informe, no considera la posible eficacia global de esta vacuna frente a la EMI en otros serogrupos diferentes de B como algunos estudios han apuntado recientemente [83]. Sin embargo, son pocos los estudios con datos suficientes como para incluir este hecho en el análisis. Probablemente, la inclusión de este aspecto disminuiría la RCEI obtenida.

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.

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.

En conclusión, en base a los resultados obtenidos en esta evaluación económica, la inclusión de la vacunación sistemática infantil (para menores de 12 meses) frente a MenB en el calendario vacunal común nacional no es una opción coste-efectiva desde la perspectiva del SNS teniendo en cuenta 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 pueden requerir información sobre otros elementos de contexto para que el proceso mejore en justicia y legitimidad [84].

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 y adolescente frente a MenB se seleccionaron dos de los Criterios de Evaluación para Fundamental 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 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).

El estudio de Deng et al 2021 [75] que analiza una serie de niños y niñas que habían ingresado en una UCI con EMI grave asociada al serogrupo B, identificó otras secuelas a largo plazo, además de las mencionadas anteriormente, como daño óseo, evidenciado por una discrepancia en la longitud de las piernas, y posibles complicaciones en el desarrollo neurológico, como el retraso en el habla [75].

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 [73], aunque hay que tener en cuenta que este estudio se desarrolla en Estados Unidos, 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 [76].

En conjunto los resultados de los estudios incluidos tienen escasa relevancia y las RS [22,72] no muestran porcentajes sobre el total de niños/as y adolescentes que se infectan por 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 [85]; a actualizar cada cierto tiempo (2 años en el caso de la Colaboración Cochrane [86–88], o cada 3-5 años en el caso del NICE) [89,90]; y, más recientemente, en función de la necesidad y prioridad de cada informe [91,92].

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

- De acuerdo a la literatura científica revisada, la vacunación sistemática infantil frente a MenB no estaría justificada desde el punto de vista del coste-efectividad.
- 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 MenB, 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 por escenarios realizado muestra que al considerar una efectividad de la vacuna de al menos el 80%, considerando la incidencia actual, una estrategia de vacunación sistemática frente a MenB con la pauta 2+1 sería una alternativa coste-efectiva desde la perspectiva del SNS siempre y cuando el precio por dosis de la vacuna fuera de 4.5€.
- El análisis de impacto presupuestario estima que la incorporación de una estrategia de vacunación sistemática frente a MenB en población menor de 12 meses con una pauta de vacunación 2+1, podría suponer un gasto de hasta 44 240 831 € 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 MenB en la infancia y en la adolescencia 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 MenB que puedan arrojar resultados más sólidos para evaluar estos aspectos en nuestro contexto.

VII. Recomendaciones

- Con la evidencia disponible en el momento de la elaboración de este informe y utilizando una disponibilidad a pagar de 25.000 €/AVAC, la inclusión de la vacunación sistemática frente a MenB en el calendario vacunal infantil del SNS no es una opción coste-efectiva teniendo en cuenta el precio actual de la vacuna.
- Se deberá continuar revisando la nueva evidencia que se vaya generando sobre la efectividad de la vacuna frente a MenB y el porcentaje de cepas cubierto por la vacuna, así como en base a la nueva información epidemiológica en España.

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.* Unidad de apoyo. Dirección del Servicio Canario de la Salud (SCS) - 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.
- *Iñigo Gorostiza Hormaetxe*. Unidad de Investigación e Innovación. Hospital Universitario Basurto. 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 8. 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).
- *Marta Soler Soneira*. Vigilancia de Enfermedades Prevenibles por Vacunación. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.
- *Rafael Ruiz Montero*. Médico especialista en Medicina Preventiva. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

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 Regojo Balboa en representación de la Asociación Española contra la meningitis (AEM).

Sociedades científicas

- Antonio Iofrío de Arce 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 Médicos 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).
- Rosa Sancho Martínez en representación de la Asociación Nacional de Enfermería y Vacunas (ANENVAC).
- Lorenzo Armenteros del Olmo 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. La compañía GlaxoSmithKline revisó el informe y sus aportaciones fueron incorporadas al documento sólo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad. Las aportaciones recibidas, junto con la consideración que, de cada una de ellas, ha efectuado el equipo elaborador del informe, se detallan en el Anexo 8. 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. Asociación Española de Pediatría (AEP). MANUAL DE VACUNAS EN LÍNEA DE LA AEP [Internet]. 2022. Available from: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-30>
32. EUnetHTA Joint Action 2 Work Package 8. HTA Core Model ® version 3.0 [Internet]. 2016. p. 357. Available from: www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx
33. 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.
34. 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>
35. 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.
36. 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.
37. 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>
38. 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.
39. 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>

40. 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. *Vaccine*. 2001;20(1–2):202–7.
41. 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.
42. 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>
43. 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.
44. 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>
45. Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H, et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): A case-control study. *Lancet Neurol [Internet]*. 2012;11(9):774–83. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70180-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70180-1)
46. 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>
47. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2013 Mar;381(9869):825–35.
48. Esposito S, Principi N. Vaccine profile of 4CMenB: A four-component *Neisseria meningitidis* serogroup B vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13(2):193–202.
49. 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>
50. 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.
51. 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.
52. 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>
53. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. Decision modelling for health economic evaluation. New York: Oxford University Press; 2006.
54. 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>
55. Hanquet G, Christensen H, Agnew E, Trotter C, Robays J, Dubois C, et al. A quadrivalent vaccine against serogroup b meningococcal disease: a cost- effectiveness study. *Health Technology Assessment (HTA)*. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). KCE Reports 231. D/2014/10.273/77; 2014.
56. Izquierdo G, Torres JP, Santolaya ME, Valenzuela MT, Vega J, Chomali M. Cost-effectiveness analysis of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine in hypothetical epidemic situation in a middle-income country. *Hum Vaccines Immunother.* 2015;11(4):875–83.
57. 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. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2018.09.020>
58. Christensen H, Hickman M, Edmunds WJ, Trotter CL. Introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease: An economic and mathematical modelling study of potential impact. *Vaccine* [Internet]. 2013;31(23):2638–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.03.034>
59. 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.
60. Christensen H, Trotter CL, Hickman M, Edmunds WJ. Re-evaluating cost effectiveness of universal meningitis vaccination (Bexsero) in England: modelling study. *BMJ [Internet]*. 2014 Oct 9;349(oct09 4):g5725–g5725. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.g5725>
 61. Tirani M, Meregaglia M, Melegaro A. Health and economic outcomes of introducing the new MenB vaccine (Bexsero) into the Italian routine infant immunisation programme. *PLoS One.* 2015;10(4):1–21.
 62. 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. *Vaccine [Internet]*. 2016;34(29):3412–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.04.004>
 63. 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. *Hum Vaccines Immunother [Internet]*. 2016;12(8):2148–61. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1160177>
 64. Ginsberg GM, Block C, Stein-Zamir C. Cost-utility analysis of a nationwide vaccination programme against serogroup B meningococcal disease in Israel. *Int J Public Health.* 2016;61(6):683–92.
 65. 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>
 66. Christensen H, Trotter CL. Modelling the cost-effectiveness of catch-up ‘MenB’ (Bexsero) vaccination in England. *Vaccine [Internet]*. 2017;35(2):208–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.11.076>
 67. 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>

68. 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. *Can J Public Heal* [Internet]. 2020 Apr 6;111(2):182–92. Available from: <http://link.springer.com/10.17269/s41997-019-00275-4>
69. 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. *Value Heal* [Internet]. 2021 Jan;24(1):91–104. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301520344041>
70. 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>
71. Walker DG, Hutubessy R, Beutels P. WHO Guide for standardisation of economic evaluations of immunization programmes. *Vaccine* [Internet]. 2010 Mar;28(11):2356–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X09008986>
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. 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>
74. 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>
75. Deng L, Barton B, Lorenzo J, Rashid H, Dastouri F, Booy R. Longer term outcomes following serogroup B invasive meningococcal disease. *J Paediatr Child Health*. 2021;57(6):894–902.
76. 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.
77. COMET Database [Internet]. Available from: <https://www.comet-initiative.org/Studies/Details/633>
 78. 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>
 79. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Eur J Heal Econ* [Internet]. 2013 Jun 26;14(3):367–72. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10198-013-0471-6>
 80. Pinilla J, García-Altés A. La evaluación de políticas públicas. Informe SESPAS 2010. *Gac Sanit.* 2010;24(SUPPL 1):114–9.
 81. García-Altés A, Navas E, Soriano M. Evaluación económica de intervenciones de salud pública. *Gac Sanit.* 2011;25(SUPPL 1):25–31.
 82. 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.
 83. Castilla J, García Cenoz M, Abad R, Sánchez-Cambronero L, Lorusso N, Izquierdo C, et al. Effectiveness of a Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in Children. *N Engl J Med* [Internet]. 2023 Feb 2;388(5):427–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36724329>
 84. 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>
 85. 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/>
 86. 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

87. 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>
88. 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>
89. (NICE) NI for H and CE. Interim addendum Procedures for the review of commercial and managed access requests. 2018;
90. (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>
91. Collaboration C. Editorial and publishing policy resource. 2016.
92. 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

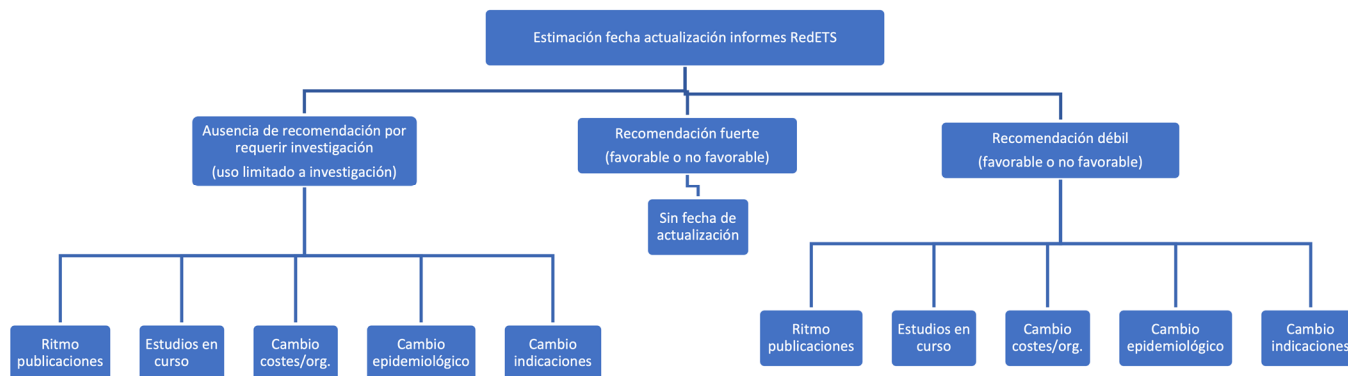
WOS

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.	ACWY
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. Vol. 20, <i>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
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.	ACWY
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
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. <i>PLoS One</i> . 2017;12(5):1–17.	ACWY
De Wals P, Coudeville L, Trottier P, Chevat C, Erickson LJ, Nguyen VH. Vaccinating adolescents against meningococcal disease in Canada: A cost-effectiveness analysis. <i>Vaccine</i> [Internet]. 2007;25(29):5433–40.	ACWY
De Wals P, Zhou Z. Cost-effectiveness Comparison of Monovalent C Versus Quadrivalent ACWY Meningococcal Conjugate Vaccination in Canada. <i>Pediatr. Infect. Dis. J.</i> 2017;36(7):e203–7.	ACWY
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

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.	ACWY
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. PLoS One. 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. Hum Vaccines Immunother. 2015;11(4):875–83.	Tecnología
Jackson LA, Schuchat A, Gorsky RD, Wenger JD. Should college students be vaccinated against meningococcal disease? A cost-benefit analysis. Am. J. Public Health. 1995;85(6):843–5.	Diseño
Kuznik A, Iliyasu G, Lamorde M, Mahmud M, Musa BM, Nashabaru I, et al. Cost-effectiveness of expanding childhood routine immunization against Neisseria meningitidis serogroups C, W and Y with a quadrivalent conjugate vaccine in the African meningitis belt. PLoS One [Internet]. 2017;12(11):1–12.	ACWY
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 and economic impact of meningococcal group B vaccination with Trumenba in adolescents. J PREV MED HYG. 2019;60(3):47–E61.	Otros: Idioma
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	Población
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
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.	ACWY
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
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.	ACWY

Shepard CW, Ortega-Sanchez IR, Scott RD, Rosenstein NE. Cost-Effectiveness of Conjugate Meningococcal Vaccination Strategies in the United States. <i>Pediatrics</i> [Internet]. 2005 May 1;115(5):1220–32.	ACWY
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.	ACWY
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
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.	ACWY
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 la revisión sistemática de Nwogu et al. evaluada con el instrumento AMSTAR 2

	Pregunta	Sí / No / Parcialmente	Comentarios
1	¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	La pregunta y los criterios son claros.
2	¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	El protocolo de la revisión sistemática fue registrado en PROSPERO: CRD42019139748.
3	¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	No	Aunque la elección de los diseños a incluir no fue justificada, los criterios son adecuados.
4	¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Sí, y es incluida en el apéndice del artículo.
5	¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por pares?	Sí	La selección fue realizada por 3 revisores de forma independiente.
6	¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por pares?	No	La extracción de datos fue realizada por un único revisor, el revisor líder.
7	¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Sí	Se ofrece el listado de estudios excluidos y se explican los motivos para su exclusión.
8	¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Se recogen características y resultados con suficiente detalle.
9	¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Parcialmente	La calidad de las evaluaciones económicas fue valorada mediante el instrumento CHEERS, el cual realmente fue diseñado para valorar la calidad del informe.

	Pregunta	Sí / No / Parcialmente	Comentarios
10	¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	
11	Si se realizó un MA, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	No	Los meta-análisis de evaluaciones económicas no son comunes por lo que esto no minusvalora esta revisión.
12	Si se realizó un MA, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del MA u otra síntesis de evidencia?	No procede	
13	¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Parcialmente	De forma general se interpretan y discuten los resultados a la luz de la valoración de la calidad metodológica, pero no estudio a estudio.
14	¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Parcialmente	Mencionan y discuten la heterogeneidad de los estudios de forma general, pero no estudio a estudio.
15	Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	No procede	
16	¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Parcialmente	No se indica la fuente de financiación del estudio. Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Anexo 5. Calidad metodológica de las evaluaciones económicas valorada con los criterios de Drummond et al.

Preguntas	Beck 2021	Christensen 2017	Gasparini 2016	Ginsberg 2015	Moura 2019	Pouwels 2013	Ruiz-Montero 2020	Scholz 2022
1. ¿Hubo una pregunta bien definida que pudiera responderse?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2. ¿Se aportó una descripción global de las alternativas que competían entre sí?	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	Sí
3. ¿Se estableció la efectividad de los programas o servicios?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
4. ¿Se identificaron todos los costes y consecuencias relevantes de cada alternativa?	Sí	Parcialmente	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
5. ¿Se midieron con exactitud los costes y consecuencias en unidades físicas adecuadas?	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	Parcialmente	Sí	Sí	Sí
6. ¿Se valoraron de forma creíble los costes y consecuencias?	Sí	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	Sí	Sí	Sí

Preguntas	Beck 2021	Christensen 2017	Gasparini 2016	Ginsberg 2015	Moura 2019	Pouwels 2013	Ruiz- Montero 2020	Scholz 2022
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	Sí	Sí
9. ¿Se tomó en cuenta la incertidumbre en las estimaciones de costes y consecuencias?					Parcialmente	Sí	Sí	Sí
10. ¿Incluyó la presentación y discusión de los resultados del estudio todos los temas de interés para los usuarios?					Sí	Sí	Sí	Sí

Anexo 6. Valoración del cumplimiento de las recomendaciones para evaluaciones económicas de los estudios realizados en España

Para la valoración detallada de la evaluación económica realizada en España se utiliza, además de los criterios de Drummond et al., el listado de recomendaciones para estudios realizados en España por López-Bastida et al. La siguiente tabla recoge la valoración del estudio de coste-efectividad realizado en España:

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.

Pregunta	
Pregunta de investigación y objetivos del estudio	
1. ¿El estudio establece claramente su objetivo y la pregunta de investigación?	Sí
2. ¿La evaluación económica se efectúa de modo general y posteriormente, si los datos lo permiten, en subgrupos de población (edad, sexo, gravedad, niveles de riesgo) en el caso de que haya diferencias relevantes en la efectividad o en los costes entre ellos?	No
Perspectiva	
3. ¿La evaluación económica incluye tanto la perspectiva social como la del financiador (Sistema Nacional de Salud)?	No
4. ¿Se presentan ambas perspectivas de forma separada y diferenciada?	No procede
Opciones a comparar	
5. ¿Se compara la tecnología con, como mínimo, la práctica clínica habitual?	Sí
6. ¿Se justifica claramente la elección de la opción a comparar?	Sí

Pregunta	
Tipos de evaluación	
7. ¿Se justifica de forma razonable el tipo de análisis elegido en relación con la cuestión planteada?	Sí
Datos de eficacia/efectividad	
8. ¿Se detalla con precisión la fuente utilizada para la obtención de datos de eficacia o efectividad?	Sí
9. ¿Se detallan con precisión el diseño y los métodos utilizados?	Sí
Medida de resultados	
10. ¿Las medidas de resultados seleccionadas son clínicamente relevantes (medida de eficacia/efectividad final)?	Sí
11. ¿Las escalas sociales de valoración de la calidad de vida relacionada con la salud han sido validadas a partir de una muestra representativa de la población?	Parcialmente
Utilización de recursos y costes	
12. ¿Se ajustan los costes recogidos a la perspectiva de análisis seleccionada?	Sí
13. ¿Se han separado y se detallan de forma adecuada las unidades físicas de los costes y los datos de costes?	Parcialmente
Horizonte temporal de los costes y beneficios	
14. ¿Es el horizonte temporal considerado el más adecuado para captar todos los efectos diferenciales de las tecnologías evaluadas sobre la salud y los recursos empleados?	Sí
Modelización	
15. En caso de aplicar técnicas de modelaje, ¿se justifica y es transparente la elección del modelo utilizado, así como los parámetros y supuestos clave de este?	Parcialmente
Descuentos para costes y beneficios	

Pregunta	
16. ¿Se descuentan los costes y resultados que se producen en el futuro empleando la misma tasa?	Sí
Variabilidad e incertidumbre	
17. ¿Se realizó un análisis de sensibilidad?	Sí
18. ¿Se justificaron los parámetros clave del estudio y la distribución estadística de las variables analizadas en el análisis de sensibilidad?	Sí
Equidad	
19. En caso de incorporar argumentos de justicia social en la evaluación (análisis de equidad), ¿se presenta este análisis de forma disgregada al caso principal y son transparentes los argumentos empleados?	No
Transferibilidad de resultados	
20. ¿Permite el informe extraer conclusiones sobre la transferibilidad o extrapolación de sus resultados a otros contextos?	Parcialmente
Presentación de resultados	
21. ¿Se presentan los resultados mediante un análisis incremental (ICER) y a su vez de forma desagregada (costes y resultados de las alternativas)?	Sí
Limitaciones del trabajo	
22. ¿Se presentan de manera crítica y transparente las limitaciones o puntos débiles del análisis?	Sí
Conclusiones	
23. ¿Las conclusiones del estudio responden a la pregunta de investigación y se desprenden claramente de los resultados obtenidos?	Sí
Conflictos de intereses	
24. ¿Se indica quién encarga, apoya o financia el estudio?	Sí
25. ¿Se informa sobre la posible existencia de conflictos de intereses?	Sí

Anexo 7. Precios umbrales que haría que la vacunación fuera coste-efectiva según la revisión sistemática de estudios de coste-efectividad

Estudio (país)	Estrategia de vacunación	Precio de la vacuna por dosis	Precio de la vacuna por dosis en euros de España de 2022
Christensen 2017 (Reino Unido)	2, 4, +12 meses + captación de otros grupos de edad	2-29 £ de 2016, dependiendo de eficacia, tasa de descuento y umbral	2.07-30.02 €
	2, 4, +12 meses + captación en 1-2 años	3-19 £ de 2016, dependiendo de eficacia, tasa de descuento y umbral	3.11-19.67 €
	2, 4, +12 meses + captación en 1-4 años	2-12 £ de 2016, dependiendo de eficacia, tasa de descuento y umbral	2.07-12.42 €
Ginsberg 2016 (Israel)	2, 4 y 12 meses	19.44 \$ de EE. UU. de 2013. El precio varía dependiendo de la incidencia.	14.61 €
Moura 2019 (Brasil)	2, 4 y 12 meses	19 R\$ si la protección durara 3 años; 37 R\$ si la protección durara 10 años (reales brasileños de 2016)	6.92 € (protección a 3 años). 13.48 € (protección a 10 años)
Pouwels 2013 (Países Bajos)	2, 3, 4, +11 meses	<10 € de 2009 si la incidencia fuera tan alta como en 1990-1993 y si el umbral fuera 20 000 por AVAC	<9.47 €
Ruiz-Montero 2020 (España)	2, 4, 6, +12 meses	1.45 € de 2015	1.59 €
	3, 5, +12 meses	3.37 € de 2015	3.70 €
Tu 2014 (Canadá)	2, 4, 6, +12 meses	6.24 \$ de Canadá de 2012 (si efectividad de la vacuna es 90%, cobertura es 66% y si la incidencia es 4.5 veces la actual en Ontario)	3.73 €
Christensen 2013 (Reino Unido)	2, 3, 4, +12 meses	9 £ de 2008	10.57 €
Christensen 2014 (Reino Unido)	2, 3, 4, +12 meses	3 £ de 2011	3.35 €
	2, 3, 4, +12 meses (sin vacuna para	6 £ de 2011	6.70 €

Estudio (país)	Estrategia de vacunación	Precio de la vacuna por dosis	Precio de la vacuna por dosis en euros de España de 2022
	Meningococo C en niños/as)		
	2, 4 y 12 meses	7 £ de 2011	7.82 €
	2, 3, 4, +12 meses con 2 dosis de captación en 1-4 años	3 £ de 2011	3.35 €
	13 años	14 £ de 2011	15.63 €
	13 años con 2 dosis de captación en 14- 17 años	14 £ de 2011	15.63 €
	2, 3, 4, +12 meses, y 13 años	4 £ de 2011	4.47 €
	2, 4 y 12 meses, y 13 años	6 £ de 2011	6.70 €
	2, 3, 4, +12 meses, y 13 años, cambiando después de 10 años a 2, 4 y 12 meses y 13 años	5 £ de 2011	5.58 €

Anexo 8. Revisiones del informe

Revisores externos

Revisor/a	Comentarios revisores/as	Respuestas autores
Aurelio Baricarte Gurrea	Aunque soy consciente de que los resultados de la evaluación económica no variarán, considero que la pauta 2 + 1 a evaluar debía haber sido 2, 4 y 12 meses en lugar de (vacunación a los 3, 5 y 12 meses). El grupo de trabajo de MenB consideró que la pauta debía ser 2, 4 y 12 meses porque se protegía mejor a los menores.	La pregunta objeto de investigación por parte del solicitante del informe incluía la vacunación a los 3, 5 y 12 meses de edad (pauta 2 + 1) no evaluándose la pauta que comenta el revisor por estar fuera del alcance de este informe. En vista de los resultados obtenidos, la pauta de vacunación 2, 4 y 12 meses arrojaría resultados favorables hacia la vacunación teniendo en cuenta el criterio de coste-efectividad.
Ismael Huerta González	Teniendo en cuenta la amplia utilización privada de la vacuna MenB infantil en España, 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 MenB en población infantil daría lugar a problemas éticos, de pacientes, sociales, legales, organizacionales? En este sentido hay un estudio en la Comunidad de Madrid que parece relevante.	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 36 meses de duración de la protección tras la última dosis de vacunación infantil es una cifra que no está nada clara, ya que está limitada por el tiempo del seguimiento de los estudios (que solo detectan la persistencia hasta un determinado momento, pero no la falta de protección a partir de ahí). La propia fuente original citada indica que se necesitan más datos para evaluarla. 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.	Después de la revisión de la literatura realizada para el presente informe, no se encontraron estudios de calidad que evaluaran el desvanecimiento de la protección de la vacuna ni sobre la duración máxima de la protección de ésta que nos permitiera hacer una estimación más precisa que la realizada en el caso base. En el análisis de sensibilidad llevado a cabo, se varió este

	Además, el estudio de efectividad español se refiere a la población de hasta 5 años de edad por lo que, si se usa esa efectividad para el modelo, la duración de la protección se debería establecer hasta esa edad (48 meses después de la dosis de los 12 meses de edad). Extender la protección implica una mejora en términos de casos evitados, aunque es poco probable que este cambio altere las conclusiones.	parámetro, no obteniendo cambios en los resultados de coste-efectividad.
Ismael Huerta González	Asumo que estamos hablando de letalidad (casos que fallecen), no de estrictamente mortalidad (fallecidos por esa causa en la población). En todo caso, habría que contrastar si esa letalidad es similar a la que se obtiene de los datos de la RENAVE, específicamente para las mismas temporadas de las que se tomaron los casos, y valorar la situación si hay diferencias apreciables. Por otro lado, la letalidad aumenta con la edad, de valores bajos en menores a valores altos en mayores; así que habría que especificar que esa letalidad se refiere a las personas hasta 5 años de edad.	En el modelo de evaluación económica se tiene en cuenta la mortalidad por todas las causas (tablas de mortalidad y riesgo de muerte publicadas por el INE) y se le añade un riesgo de muerte por MenB extraído de la literatura. Esta estimación nos permite tener en cuenta tanto la letalidad como la mortalidad general.
Ismael Huerta González	En el modelo de novo no se define cómo se han calculado los casos evitados, específicamente si se han tenido en cuenta el tiempo de desprotección entre el nacimiento y la primera dosis, o es un cálculo global para el tramo de edad de <1 año. Esta distinción es relevante, ya que se ha evaluado la pauta de vacunación a los 3, 5 y 12 meses (aunque la mayor parte de los estudios previos revisados utilizan la pauta 2, 4 12 y es la recomendada ahora mismo en España). Si el cálculo es global no tiene relevancia, pero si se tiene en cuenta el periodo de desprotección pre-vacunal, es más favorable la pauta 2-4-12 que la 3-5-12.	Los casos evitados se estiman a partir de la incidencia de MenB, la efectividad de la vacuna y la duración del efecto de la misma estimado a partir de la literatura. Para la población menor de 1 año, se realiza una estimación global.
Ismael Huerta González	La valoración de problemas éticos, de pacientes, sociales, legales, organizacionales se centran en los condicionantes que afectan a la cobertura y puntualidad de la vacunación, pero no tienen en cuenta los aspectos derivados de la vacunación privada en caso de no vacunación con MenB, referentes a la inequidad en la accesibilidad a esa vacuna (según nivel de renta entre otras), prescrita con carácter general por el personal de pediatría y ampliamente implantada.	Aunque se realizó una revisión de alcance para intentar responder a preguntas relacionadas con la inequidad, no se encontraron en la literatura estudios que valoraran este aspecto y lo relacionaran con la vacunación privada.
Rafael Ruiz Montero	Observo en la tabla 6 que no se ha tenido en cuenta el coste de la atención médica-enfermera del efecto adverso. Sólo el consumo del fármaco analgésico. Valorar su inclusión.	En el modelo de coste-efectividad se asume que en la consulta de enfermería en la que se administra la vacuna y que forma parte de las revisiones de salud pediátricas rutinarias, se hacen las recomendaciones oportunas con respecto al consumo del analgésico en el caso de aparición del efecto adverso.

Rafael Ruiz Montero	No se justifica la elección de 96.7% para el porcentaje en el modelo base de cobertura vacunal. No sé si es basado en el porcentaje de vacunación de otras vacunas en esa misma franja etaria o son de datos reales de coberturas actuales de 4CMenB en algunas comunidades autónomas https://www.andavac.es/la-vacunacion-del-meningococo-b-bexsero-cumple-un-ano-en-andalucia/	La cobertura de vacunación de una hipotética estrategia nacional de vacunación frente a MenB se ha asumido igual que la tasa de cobertura publicada por el Ministerio de Sanidad para la vacuna infantil SRP (Sarampión-Rubeola-Parotiditis). Este parámetro se ha incluido en el análisis de sensibilidad no obteniendo cambios significativos en los resultados de coste-efectividad.
---------------------	---	---

Industria

Industria	Alegaciones realizadas	Respuestas autores
GlaxoSmithKline	Actualmente 4CMenB (Bexsero) está incluida en el calendario nacional de vacunación de la República Checa no sólo para los lactantes, sino también para los adolescentes. Debido a ello y por motivos de transparencia, se propone indicar este hecho en el redactado de estas líneas, para lo cual se aportan las siguientes referencias. <u>Referencias:</u> - Czech Vaccination Society, 2019. Vaccination schedule for adults. Disponible en: https://szu.cz/wp-content/uploads/2023/02/2019_Aktualiz_ockovaci_kalendar_dosp_.pdf - Czech General Medical Council. Vaccination against infectious diseases in the Czech Republic. Disponible en: http://www.mudrvomacka.cz/index.php?option=com_content&view=article&id=8&Itemid=152&lang=en	En el párrafo al que se alude sólo se están mencionando los países que han incorporado la vacunación frente a MenB en población infantil, objetivo del presente informe. Los autores no ven necesaria la incorporación de la aclaración indicada.
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:	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

	<i>“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:</i> • <i>Eliminación de epidemias de meningitis bacteriana;</i> • <i>Reducción del número de casos de meningitis bacteriana prevenible por vacunación en un 50% y muertes en un 70%;</i> • <i>Reducción de la discapacidad y mejora de la calidad de vida tras la meningitis por cualquier causa.”</i> <u>Referencia:</u> 1. WHO initiatives. Defeating meningitis by 2030. Disponible en: https://www.who.int/initiatives/defeating-meningitis-by-2030	añadir la información que se recomienda podría confundir al lector sin aportar un contexto adecuado.
GlaxoSmithKline	La perspectiva tenida en cuenta en el análisis fue la del sistema nacional de salud (SNS), sin embargo, las guías de evaluación económica de tecnologías sanitarias en nuestro país (mencionadas en el presente informe (1)), indican que se debiera considerar, al menos de manera alternativa, la perspectiva social (1, 2). Este hecho es especialmente relevante en el análisis de la EMI causada por el serogrupo B (MenB), debido a su alto y grave impacto en los pacientes, así como en sus familiares y/o cuidadores, tanto en términos de mortalidad asociada como en las secuelas derivadas en aquellos que sobreviven. De hecho, en un estudio previo realizado sobre la carga económica causada por el serogrupo B en España mediante un ejercicio de modelización a largo plazo, se estimó que los costes indirectos asociados a la enfermedad pueden llegar a suponer hasta el 64% de la carga total considerando el enfoque de capital humano (3). Tal y como puede observarse en los propios resultados de revisión de literatura del informe, los estudios con perspectiva social presentan valores de ratio de coste-efectividad incremental más bajos, lo que refleja la relevancia de considerar dicha perspectiva. Si bien se entiende que al estar ya realizado el análisis desde el SESCO no es posible incorporarlo, se propone al menos citarlo como una de las principales limitaciones en el apartado de VI CONCLUSIONES, página 115 entre las líneas 2221 y 2222. El redactado podría ser como sigue: <i>“Debe tenerse en cuenta que la perspectiva social no ha sido tenida en cuenta en el análisis de coste-efectividad, de especial importancia en una enfermedad de grave impacto para el propio paciente y sus familiares/cuidadores como es MenB, tanto por la propia mortalidad asociada como por las secuelas derivadas en los supervivientes. El haber tenido en cuenta esta perspectiva habría derivado en un ratio de coste-efectividad más reducido”.</i> <u>Referencias:</u> 1. López Bastida, J. et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Gaceta Sanitaria, 2010; 24(2), 154-170.	Aceptado. Se ha incluido en el análisis la perspectiva social incluyendo los costes indirectos y se muestran en el presente informe los resultados obtenidos en el apartado correspondiente. Los costes indirectos se han estimado a partir del estudio español de Ivanova-Markova et al 2021 [53] que calcula los costes totales de la EMI asociada a MenB en España. En esta estimación se incluyen las pérdidas de productividad durante la fase aguda de la enfermedad, y las debidas a las secuelas a largo plazo. Los resultados del análisis coste-efectividad teniendo en cuenta la perspectiva social, son similares a los

	2. de la Salud, S. C. Guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del CatSalut. Barcelona. Generalitat de Catalunya, Departament de Salut, CatSalut; 2014. 3. Ivanova-Markova Y, González-Domínguez A, Hidalgo A et al. Cost of illness of invasive meningococcal disease caused by serogroup B neisseria meningitidis in Spain. Vaccine. 2021;39(52):7646-7654	obtenidos teniendo en cuenta la perspectiva del SNS y las RCEI para cualquiera de las estrategias de vacunación evaluadas superan los 200 000 €/AVAC.
GlaxoSmithKline	La vacunación frente a meningococo B ha demostrado tener un potencial impacto en cuanto a la reducción de casos en otros serogrupos distintos a B (denominada protección cruzada), tal como puede observarse en el reciente estudio de efectividad de 4CMenB en España, donde la efectividad global frente a la EMI es del 76% y, en concreto, frente a otros serogrupos diferentes de B del 92% (1). La efectividad frente a todos los serogrupos debiera haberse tenido en cuenta al analizar la relación coste-efectividad de la vacuna, ya que puede comportar ahorros más ampliados en coste de manejo de la enfermedad de los aquí tenidos en cuenta. Debido a ello, se propone señalar este hecho como limitación en el apartado VI CONCLUSIONES, página 115 entre las líneas 2215 y 2216, para lo cual se propone el siguiente redactado: <i>“Para contextualizar estos resultados, debe tenerse en cuenta que solo se consideró la eficacia de la vacuna frente a MenB, si bien en un reciente estudio de efectividad realizado en España se ha demostrado eficacia global frente a la EMI en otros serogrupos diferentes de B. La consideración de este hecho podría haber mejorado la relación coste-efectividad de la vacuna obtenida en el análisis.”</i> <u>Referencia:</u> 1. Castilla J. et al. Effectiveness of a Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in Children. N Engl J Med 2023;388:427-38.	Aceptado. Se añade esta limitación al apartado de discusión del presente informe.
GlaxoSmithKline	En este apartado se ha detectado que no se incluyen o mencionan estudios que pueden tener especial relevancia conforme al tipo de información que se quiere analizar o poner de manifiesto. Debido a ello, se proporcionan más abajo las referencias de estos estudios clasificados por temática, y se solicita su inclusión y mención tanto en el apartado V.3. Aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales como en el 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 (según proceda en ambos casos), de cara a valorar de forma completa las consideraciones tenidas en cuenta en dichos apartados.	El equipo elaborador del presente informe ha revisado la literatura compartida por la industria y éstas no cumplen con los criterios de selección establecidos para el dominio de Aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y

	<u>Referencias por temática:</u> • Inequidad sanitaria en el acceso a la vacuna 4CMenB debido al nivel de renta de las familias en España: ◦ <i>Carmo M et al. The relationship between income per capita and access to meningococcal serogroup B vaccination in Spain: an ecological correlation study. Rev Esp Econ Salud. 2022;17(2):35-46</i> • Preferencias sociales por la vacunación frente a MenB en España: ◦ <i>Martinón-Torres F et al. Societal preferences for meningococcal B vaccination in Children: A discrete choice experiment in Spain. Infect Dis Ther. 2022;12:157-175</i> • Impacto socioeconómico de MenB en España: ◦ <i>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</i> ◦ <i>Cantarero Prieto D. et al. Estudio de evaluación de la carga de la enfermedad meningocócica frente a la no vacunación. Disponible en: https://contralamenigitis.org/wp-content/uploads/2022/03/Estudio_carga_EMI_mar_2022.pdf</i> • Impacto humanístico de MenB en España: ◦ <i>Vallejo-Aparicio LA et al. La pérdida de años de vida ajustados por calidad debido a la enfermedad meningocócica invasiva causada por el serogrupo B en España. Vacunas. 2022;23(5):IE-7667. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1576988722001042</i>	organizacionales del presente informe por lo que no se añaden al mismo.
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, siendo por ejemplo esta inversión muy inferior a la realizada en medicamentos, que alcanza el 25-30% del gasto sanitario total (1).Tomando como referencia los valores utilizados en este estudio, la inclusión de 4CMenB incrementaría de forma residual la inversión realizada en vacunas del 0,36% al 0,43% (incremento relativo del 0,07%) respecto del total de gasto sanitario público. Debido a ello, se propone incluir este tipo de reflexión en cuanto a contextualización de los resultados, tras la tabla de la página 92, línea 1670, proponiendo para ello el siguiente redactado:	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.

	<i>“Para poner en contexto estos resultados, debe tenerse en cuenta que la inversión destinada a vacunas en España no supera el 0,25% del gasto sanitario total, y la inclusión de la vacuna 4CMenB en calendario vacunal supondría un incremento residual de dicha inversión (aproximadamente un 0,07%)”.</i> <u>Referencias:</u> 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	
GlaxoSmithKline	Si bien el análisis de coste-efectividad debe ser una herramienta que contribuya a la toma de decisiones informadas, 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 “<i>Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación en España</i>”, 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 como se reconoce en el presente informe en la página 112, líneas 2097-2101, el valor de Ratio de Coste-Efectividad Incremental (RCEI) tenido en cuenta (25.000€/AVAC) no refleja el valor de la vacuna analizada en su contexto, puesto que está dirigida a prevenir una enfermedad con una incidencia muy baja, 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 propone incluir ambas consideraciones en estas líneas (2013-2015), con el ánimo de otorgar toda la información posible al lector. <u>Referencias:</u> - 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. - 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	Este hecho ya queda reflejado en la sección de discusión del presente informe.
GlaxoSmithKline	En el apartado VII RECOMENDACIONES, se indica que “ <i>con la evidencia disponible en el momento de la elaboración de este informe y utilizando una disponibilidad a pagar de 25.000€/AVAC, no se puede recomendar la inclusión de la</i>	Las recomendaciones se redactan en base a los

	<i>vacunación sistemática frente a MenB en el calendario vacunal infantil del SNS atendiendo a criterios de coste-efectividad y teniendo en cuenta el precio actual de la vacuna</i>", sin aportar más contexto respecto de dicha afirmación. Se considera que, teniendo en cuenta todos los hechos mencionados tanto en el propio informe como en las presentes alegaciones, este redactado debiera contener algo más de información para poner contexto a esta afirmación, más si cabe considerando dos puntos relevantes: • En recientes informes de coste-efectividad publicados por el propio SESCS en los que la vacuna analizada no disponía de una relación coste-efectividad favorable, se han llegado a mencionar en esta sección otros criterios, distintos al económico, que justificarían la inclusión en calendario sistemático de dicha vacuna. • El documento de recomendaciones de vacunación frente a MenB, realizado por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones en España, señala también que: <i>"Aunque se trata de una vacunación que no resulta coste-efectiva para el SNS, en la valoración para proponer las recomendaciones se han considerado la alta gravedad y las secuelas de la enfermedad, la demanda social, así como la equidad de la medida en la población"</i> (1). Debido a estas razones, se considera necesario aclarar el contexto completo de la recomendación, incluyendo una breve reflexión en este apartado sobre los criterios que pueden tenerse en cuenta a la hora de recomendar la inclusión de una vacuna en calendario sistemático, más allá del económico, entre las líneas 2248-2249. Para ello, se realiza la siguiente propuesta: <i>"A pesar de que la vacunación sistemática frente a MenB pueda no ser una estrategia coste-efectiva bajo las premisas tenidas en cuenta en el presente informe, podría recomendarse su inclusión en el calendario vacunal en base a otros criterios, como la alta gravedad y secuelas derivadas de la enfermedad, la demanda social o la equidad de esta medida en la población"</i>. <u>Referencias:</u> • Grupo de trabajo vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, noviembre 2022.	resultados y conclusiones del presente informe en donde exclusivamente se ha considerado el criterio del coste-efectividad. En la discusión del informe ya se menciona que éste no debe ser el único criterio a tener en cuenta en la toma de decisiones.
--	---	--

