

Coste-efectividad de la vacunación antineumocócica en adultos > 60 años

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Coste-efectividad de la vacunación antineumocócica en adultos > 60 años

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



VALLEJO TORRES L.

Coste-efectividad de la vacunación antineumocócica en adultos > 60 años / L. Vallejo Torres, R. Linertová, I. Castilla, V. Ramos García, J. Castilla Catalán, A. Barricarte Gurrea, M.V. Torres de Mier, E. Herrera Ramos, I. Imaz Iglesia, P.G. Serrano-Aguilar. – Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud. – 188 p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias / SESCS)

NIPO: 731-18-004-8

1. Vacunación antineumocócica 2. Adultos > 60 años 3. Coste-efectividad

I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

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, Servicios Sociales e Igualdad. 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, Servicios Sociales e Igualdad 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

Para citar este informe:

Vallejo Torres L, Linertová R, Castilla I, Ramos García V, Castilla Catalán J, Barricarte Gurrea A, Torres de Mier MV, Herrera Ramos E, Imaz Iglesia I, Serrano-Aguilar PG. Coste-efectividad de la vacunación antineumocócica en adultos > 60 años. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Agradecimientos

Los autores de este informe quieren expresar su agradecimiento a Carlos González por su apoyo en las tareas de documentación y edición. También agradecemos la ayuda de Aurora Limia Sánchez por su asesoramiento y suministro de información, así como por su revisión del informe.

Índice

Siglas y acrónimos	13
Resumen en términos sencillos	15
Plain language summary	17
Resumen	19
Summary	22
1. Introducción	25
1.1. Problema de salud y uso actual de la tecnología	25
1.2. Descripción de la tecnología.	26
2. Objetivos	29
2.1. Objetivo general	29
2.2. Objetivos específicos:	29
2.3. Preguntas de investigación	29
3. Metodología de la revisión sistemática de la literatura	31
3.1. Revisión sistemática de la literatura	31
3.1.1. Efectividad y seguridad	31
3.1.2. Coste-efectividad	34
3.2. Análisis de coste-efectividad	35
3.2.1. Descripción del modelo conceptual	36
3.2.2. Parametrización de las alternativas en comparación en el caso base	37
3.2.3. Parametrización de las alternativas de no vacunación y vacunación únicamente con VNC13	45
3.2.4. Análisis de sensibilidad probabilístico	47
3.2.5. Otros análisis de sensibilidad	53

3.3. Análisis de impacto presupuestario	60
3.4. Análisis de aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes	61
3.4.1. Revisión de la literatura	61
3.4.2. Participación de pacientes	63
4. Resultados	65
4.1. Revisión sistemática de la literatura	65
4.1.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	65
4.1.2. Efectividad y seguridad	66
4.1.3. Coste-efectividad	78
4.2. Análisis coste-efectividad	102
4.2.1. Caso base	102
4.2.2. Análisis de sensibilidad	104
4.2.3. Comparación con otros escenarios	109
4.3. Impacto presupuestario	111
4.4. Aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales	112
4.4.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	112
4.4.2. Aspectos organizativos, éticos, sociales y/o legales relacionados con la tecnología	113
5. Discusión	119
6. Conclusiones	127
7. Recomendaciones	129
Contribución de los autores y revisores externos	131
Declaración de intereses	133
Referencias	135

Anexos	143
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	143
Anexo 2. Referencias de estudios excluidos	161
Anexo 3. Resultados de búsqueda - análisis de los aspectos organizativos, éticos, sociales y legales	165
Anexo 4. Alegaciones recibidas por parte de MSD	166
Anexo 5. Alegaciones recibidas por parte de Pfizer	171
Anexo 6. Respuestas a alegaciones recibidas	185

Índice de tablas

Tabla 1. Incidencia (casos/100.000 habitantes) de casos de enfermedad neumocócica en población inmunocompetente ¹ en Navarra (2016)	38
Tabla 2. Incidencia (casos/100.000 habitantes) de casos de neumonía neumocócica ambulatoria en Navarra (2013-2016)	39
Tabla 3. Distribución de serotipos cubiertos según vacuna	40
Tabla 4. Estimación de incidencia (casos/100.000 habitantes) al incorporar la VNC13	41
Tabla 5. Proporción de casos de ENI o NNH según código CIE-9	42
Tabla 6. Riesgo de muerte (%) entre los afectados de enfermedad neumocócica según el CMBD (2010-2015)	42
Tabla 7. Costes empleados en el modelo de evaluación económica	43
Tabla 8. Utilidades y desutilidades empleadas en el modelo de evaluación económica	45
Tabla 9. Riesgo relativo de padecer la enfermedad estando vacunado frente a no estando vacunado	46
Tabla 10. Distribución de serotipos cubiertos según vacuna	47
Tabla 11. Parámetros para el análisis de sensibilidad probabilístico	48
Tabla 12. Incidencia (casos/100.000 habitantes) de enfermedad neumocócica en población general española	54
Tabla 13. Distribución de serotipos cubiertos según vacuna (2015)	57
Tabla 14. Efecto indirecto de la vacunación infantil en la incidencia de serotipos vacunales en adultos	58
Tabla 15. Cobertura de la vacunación con VNP23 en Navarra por rango de edad	59
Tabla 16. Características de las revisiones sistemáticas con meta-análisis	70
Tabla 17. Resultados de los meta-análisis de revisiones sistemáticas incluidas	72
Tabla 18. Calidad de las revisiones sistemáticas: herramienta AMSTAR	76
Tabla 19. Revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas	81
Tabla 20. Características de las evaluaciones económicas incluidas	87
Tabla 21. Resultados de las evaluaciones económicas incluidas	92
Tabla 22. Calidad metodológica de evaluaciones económicas	99
Tabla 23. Resultados del caso base	102
Tabla 24. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico	102
Tabla 25. Resultados de los análisis de sensibilidad	105
Tabla 26. Razón coste-efectividad incremental obtenida al aumentar los años hasta la vacunación con una cobertura del 100%	108
Tabla 27. Coste y efectividad de las diferentes alternativas de vacunación	109
Tabla 28. Coste y efectividad incrementales de las nuevas estrategias frente a la vacunación con VNP23 a los 60 y a los 65 años de edad	109
Tabla 29. Impacto presupuestario de la adición de la VNC13 a la estrategia actualmente aplicada en España	111
Tabla 30. Impacto presupuestario a 5 años de diferentes estrategias de vacunación en España	112

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama básico del modelo conceptual	37
Figura 2. Esquema en forma de árbol del cálculo de población sana y enferma al incorporar la VNC13	39
Figura 3. Esquema en forma de árbol que relaciona la incidencia vacunal con la incidencia no vacunal	46
Figura 4. Modelos de desvanecimiento del efecto de la VNC13 para ENI	56
Figura 5. Proceso de selección de estudios (diagrama de flujo)	66
Figura 6. Plano coste-efectividad incremental de la vacunación con VNP23+VCN13 frente a VNP23	103
Figura 7. Curva de aceptabilidad coste-efectividad de la vacunación con VNP23 frente a VNP23+VNC13	104
Figura 8. Planos coste-efectividad incrementales de a) eliminar la vacunación frente a continuar vacunando con VNP23; y b) vacunar únicamente con VNC13 frente a continuar vacunando únicamente con VNP23	110
Figura 9. Curvas de aceptabilidad coste-efectividad de todas las estrategias vacunales	111

Siglas y acrónimos

AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVG	Años de vida ganados
AVGE	Años de vida ganados por mortalidad evitada
CACE	Curva de aceptabilidad sobre el coste-efectividad
CC.AA.	Comunidad autónoma
CIE	Clasificación internacional de enfermedades
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
CMBD	Conjunto mínimo básico de datos
EC	Ensayo clínico
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EE	Evaluación económica
EN	Enfermedad neumocócica
ENI	Enfermedad neumocócica invasiva
IC	Intervalo de confianza
INE	Instituto nacional de estadística
MSSSI	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
NAC	Neumonía adquirida en comunidad
NN	Neumonía neumocócica
NNA	Neumonía neumocócica ambulatoria
NNH	Neumonía neumocócica hospitalizada
NNN	Neumonía neumocócica no bacteriémica
RCEI	Ratio coste-efectividad incremental
RS	Revisión sistemática
SNS	Sistema nacional de salud
VE	Eficacia de la vacuna
VNC13	Vacuna antineumocócica conjugada de 13 serotipos
VNC7	Vacuna antineumocócica conjugada de 7 serotipos
VNP23	Vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos

Resumen en términos sencillos

La enfermedad neumocócica es una enfermedad infecciosa frecuente que produce un amplio rango de patologías, desde otitis, sinusitis, hasta formas graves como neumonía, meningitis y septicemia. Esta enfermedad es más común en los niños menores de cinco años y en los adultos mayores de 65 años, y en individuos con factores de riesgo como enfermedades crónicas o enfermedades que alteran el sistema inmunológico. Para prevenir esta enfermedad en los adultos existen dos vacunas: la polisacárida de 23 serotipos (VNP23) y la conjugada de 13 serotipos (VNC13). Actualmente en España se recomienda vacunar con la VNP23 a todos los mayores de 65 años, así como a las personas que padezcan ciertas enfermedades crónicas, y, además, vacunar a las personas inmunodeprimidas y con ciertas condiciones clínicas concretas con la VNC13. Sin embargo, algunas Comunidades Autónomas, y algunos países, vacunan a todos los mayores de 60 o 65 con ambas vacunas.

El objetivo de este informe es evaluar la seguridad, efectividad y eficiencia de vacunar a todos los mayores de 60 años que no sufran de inmunodepresión con ambas vacunas, en comparación con vacunarlos solo con la VNP23 como hasta ahora. Para ello se realizó una revisión sistemática de la literatura científica publicada sobre la efectividad, seguridad y coste-efectividad de dichas vacunas. Además, se desarrolló un análisis de coste-efectividad que compara la mejora en salud que se consigue al vacunar a los mayores con ambas vacunas con el coste adicional que supone añadir la VNC13, y así poder valorar si vacunar con ambas es eficiente o, en otras palabras, si es coste-efectivo.

Los estudios que se han realizado hasta ahora indican que ambas vacunas son seguras y efectivas. Sin embargo, no hay estudios que comparen directamente qué vacuna es capaz de evitar más casos de enfermedad neumocócica, o que comparen el número de casos que se evitan al vacunar a la población mayor con ambas frente a vacunar solo con VNP23. Además, los estudios de coste-efectividad disponibles llegan a conclusiones diferentes, algunos consideran que vacunar con ambas vacunas es coste-efectivo, mientras que otros concluyen que no lo es. El análisis que se realiza en este informe concluye que es más coste-efectivo vacunar solo con la VNP23 a los mayores que no padezcan inmunodepresión que vacunarlos con ambas.

Se recomienda, por tanto, mantener la estrategia de vacunación actual, que consiste en vacunar con VNP23 a la población mayor sin problemas de inmunodepresión, así como a los que padezcan enfermedades crónicas, y con ambas vacunas (VNC13 + VNP23) a las

personas de cualquier edad que sufran de inmunodepresión o que tengan las siguientes condiciones clínicas: fístula de líquido cefalorraquídeo, portadores de implante coclear, antecedentes de enfermedad neumocócica invasora confirmada y cirrosis hepática.

Plain language summary

Pneumococcal disease is a common infectious disease that causes a wide range of conditions, including otitis, sinusitis, and other more severe illnesses such as pneumonia, meningitis and septicemia. This condition is more common among the very young (those under the age of 5) or the elderly (those 65 and older), as well as among those with risk factors such as certain chronic diseases and illnesses that affect the immune system. There are two vaccines available for adults to prevent pneumococcal disease: the pneumococcal polysaccharide vaccine with 23 serotypes (PPV23) and the pneumococcal conjugate vaccine with 13 serotypes (PPC13). Currently, in Spain the use of PPV23 is recommended for all individuals above 65 years and for individuals with certain chronic diseases, and, in addition, the use of PPC13 is recommended for those with immunosuppression and with specific underlying conditions. However, some autonomous communities, and some countries, recommend the use of both vaccines for all individuals above 60 or 65 years of age.

The aim of this report is to evaluate the safety, effectiveness and efficiency of using both vaccines in adults above the age of 60 without immunosuppression, in comparison with using the PPV23 only as currently recommended. To do so, we conducted a systematic review of the scientific literature on the safety, effectiveness and cost-effectiveness of both vaccines. In addition, we developed a cost-effectiveness analysis that compared the health gain achieved when using both vaccines with the extra cost incurred when adding the PPC13. This allows us to assess whether the use of both vaccines is efficient, or, in other words, whether it is cost-effective.

The studies conducted so far have shown that both vaccines are safe and effective. However, there are not studies that directly compare which vaccine is able to avoid more cases of pneumococcal disease, neither that compare the number of cases avoided when using both vaccines instead of only PPV23. Furthermore, the cost-effectiveness analyses available have reached different conclusions, with some indicating that the use of both vaccines is cost-effective and other studies concluding otherwise. The analysis undertaken in this report concluded that for adults above the age of 60 without immunosuppression is more cost-effective to use PPV23 only than to use both vaccines.

Therefore, we recommend maintaining the current vaccine strategy consisting on the use of PPV23 for the elderly without immunosuppression, as well as for individuals with certain chronic

diseases, and the use of both vaccines (PPC13 + PPV23) for individuals of any age with immunosuppression and with the following conditions: cerebrospinal fluid leakage, persons with cochlear implant, previous IPD and hepatic cirrhosis.

Resumen

Introducción

Existen dos vacunas antineumocócicas disponibles para su utilización en adultos: la polisacárida de 23 serotipos (VNP23) y la conjugada de 13 serotipos (VNC13). El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) recomienda actualmente la utilización, de forma sistemática, de la VNP23 en personas de grupos de riesgo y en mayores de 65 años, y, además, la VNC13 en personas inmunodeprimidas o inmunocompetentes con ciertas condiciones clínicas de base. Algunas Comunidades Autónomas, y algunos países, han incluido la administración rutinaria de VNC13 en conjunto con la VNP23 en mayores de 60 o 65 años, mientras que otros países no la consideran eficiente y no recomiendan su uso en conjunto con la VNP23 en población mayor inmunocompetente.

Objetivos

Evaluar la eficiencia de administrar la vacuna antineumocócica conjugada junto con la vacuna polisacárida a la población mayor inmunocompetente en España. Para ello, evaluamos el coste-efectividad de administrar la vacuna antineumocócica VNC13 en conjunto con la VNP23 en mayores de 60 años inmunocompetentes frente a la estrategia actual de vacunar solo con VNP23 para el mismo grupo de edad.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la evidencia acerca de la efectividad, seguridad y coste-efectividad de dichas estrategias de vacunación. Además, se desarrolló un modelo de coste-efectividad *de novo*, empleando la evidencia más actual y focalizándolo a los escenarios más relevantes para el contexto español.

En cuanto a la revisión sistemática, se elaboró una estrategia de búsqueda para identificar estudios de efectividad y seguridad y evaluaciones económicas. Los criterios de inclusión empleados fueron: estudios en personas mayores de 60 años inmunocompetentes residentes en países industrializados que evaluaran la vacuna antineumocócica VNC13 frente a las estrategias de no vacunar, vacunar con VNP23 como alternativa, o vacunar con VNP23 como complemento. Se emplearon las bases de datos electrónicas Cochrane Systematic

Reviews Database, MEDLINE, PREMEDLINE, CINAHL, HBE y EMBASE desde el comienzo de las bases de datos hasta marzo de 2017. Dos revisores seleccionaron de forma independiente los estudios, que fueron evaluados según su calidad metodológica. La extracción de datos fue realizada por un revisor y comprobada por un segundo revisor. Las características y resultados de los estudios incluidos se presentaron en forma de síntesis narrativa con tabulación.

El modelo de coste-efectividad *de novo* comparó, en su caso base, la estrategia de añadir la vacuna antineumocócica VNC13 para su administración en la población inmunocompetente mayor de 60 años, frente a la estrategia actual en España que incluye únicamente la vacunación con VNP23 en esta población. En análisis adicionales se incorporaron como alternativas la no vacunación y la vacunación únicamente con VNC13. Se empleó un modelo de Markov con ciclos anuales partiendo de una cohorte que representa la población inmunocompetente mayor de 60 años. Se realizó un análisis determinístico, utilizando los valores esperados de los parámetros del modelo, y un análisis de sensibilidad probabilístico para cuantificar la incertidumbre en torno a la decisión a tomar. Se realizaron también exhaustivos análisis de sensibilidad mediante escenarios para comprobar la robustez del modelo ante cambios en los valores de los parámetros clave en la determinación de los resultados.

Resultados

Una vez eliminadas las referencias duplicadas, se localizaron 1.816 artículos. A partir de la lectura de títulos y resúmenes se seleccionaron 95 artículos. Finalmente se incluyeron en esta revisión 19 artículos: 7 revisiones sistemáticas de efectividad, 3 revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas y 9 evaluaciones económicas.

Existe evidencia que indica que ambas vacunas tienen un impacto clínico positivo en población mayor. Ambas vacunas tienen además excelentes perfiles de seguridad. Sin embargo, no existe comparación directa de la efectividad clínica entre VNP23 y VNC13. Por otro lado, múltiples evaluaciones económicas demuestran que ambas vacunas son coste-efectivas en comparación exclusivamente con la estrategia de no vacunar. Sin embargo, la conclusión sobre qué vacuna, VNC13 o VNP23, es más coste-efectiva varía según parámetros claves y los supuestos asumidos en los estudios realizados. No se identificaron análisis de coste-efectividad realizados en España. Los dos estudios más recientes no

financiados por la industria no encuentran coste-efectiva la estrategia de añadir VNC13 a VNP23 en población de mayores inmunocompetentes.

El análisis de coste-efectividad *de novo* realizado en este informe concluye que la inclusión de la vacuna VNC13 como complemento a la VNP23 en población mayor de 60 años inmunocompetente no es una opción coste-efectiva en comparación con vacunar exclusivamente con VNP23. Sin embargo, esta pauta secuencial (VNC13 + VNP23) fue altamente coste-efectiva en población inmunodeprimida.

Conclusiones

La administración de la vacuna VNC13 como complemento a la VNP23 en población mayor inmunocompetente no es una opción coste-efectiva en comparación con vacunar exclusivamente con VNP23 a esta población.

Recomendaciones

Se recomienda mantener la estrategia de vacunación actual, acordada en el CISNS, que consiste en vacunar de manera sistemática con VNP23 a los mayores inmunocompetentes, y con pauta secuencial (VNC13 + VNP23) a las personas de cualquier edad de grupos de riesgo, como son los inmunodeprimidos y las personas inmunocompetentes con ciertas condiciones clínicas de base, como fístula de líquido cefalorraquídeo, portadores de implante coclear, antecedentes de enfermedad neumocócica invasora confirmada y cirrosis hepática.

Summary

Introduction

There are two vaccines available for adults to prevent pneumococcal disease: the pneumococcal polysaccharide vaccine with 23 serotypes (PPV23) and the pneumococcal conjugate vaccine with 13 serotypes (PPC13). The Interterritorial Council of the National Health System in Spain currently recommends the routine use of PPV23 for individuals above 65 years and for individuals with certain chronic diseases, and, in addition, the use of PPC13 for those with immunosuppression and with specific underlying conditions. Some regions in Spain, and some countries, have included the routine use of PPC13 for individuals above 60 or 65 years of age, while some other countries do not consider efficient to use both vaccines and do not recommend adding PPC13 to PPV23 for the immunocompetent elderly population.

Objectives

The aim of this report is to evaluate the efficiency of the use of the pneumococcal conjugate vaccine in addition to the pneumococcal polysaccharide vaccine in the immunocompetent elderly population. We assess the cost-effectiveness of adding the PPC13 vaccine alongside the PPV23 for immunocompetent adults over the age of 60 in comparison with using only the PPV23 vaccine for this age group.

Methods

We conducted a systematic literature review of the safety, effectiveness and cost-effectiveness of both vaccine strategies. In addition, we developed a *de novo* cost-effectiveness analysis using the most up-to-date evidence and focussed to the Spanish context.

For the systematic review, a search strategy was developed to identify studies on the safety, effectiveness as well as economic evaluations. The inclusion criteria were: studies on immunocompetent individuals over the age of 60 from industrialised countries that assess the PPC13 vaccine against no vaccine, or against PPV23 as an alternative, or against PPV23 as a complement. Cochrane Systematic Reviews Database, MEDLINE, PREMEDLINE, CINAHL, HBE y EMBASE were searched until March 2017. Two researchers selected the articles independently, and the studies were assessed according to their

methodological quality. Data extraction was undertaken by one researcher and double checked by a second researcher. Characteristics and results of included papers were synthesized and presented in tables.

The cost-effectiveness model compared, in the base case, the strategy of adding PPC13 for the immunocompetent elderly population against the current recommendation of using the PPV23 vaccines only for this age group. In additional analysis, we included as comparators the strategy of no vaccination, and the use of PPC13 only. We used a Markov model with annual cycles on an initial cohort of the population aged 60 years. We conducted a deterministic analysis using the expected value of each parameter, and a probabilistic sensitivity analysis to quantify the uncertainty around the decision. A comprehensive sensitivity analysis by scenarios was performed to assess the robustness of the conclusions to changes in the values of key parameters.

Results

After removing duplicates, 1,816 articles were identified. After reading titles and abstract 95 papers were selected and the final selection included 19 articles: 7 systematic reviews of effectiveness, 3 systematic reviews of economic evaluations, and 9 economic evaluations.

There is evidence indicating that both vaccines have a positive clinical impact on the elderly. Furthermore, both vaccines have excellent safety profiles. However, there are not direct comparison on the clinical effectiveness between PPV23 and PPC13. A series of economic evaluation have shown that both vaccines are cost-effective when compared with the option of no vaccination. However, the conclusion regarding which vaccine is more cost-effective, i.e. PPV23 or PPC13, varied according to key parameters and assumptions applied in the studies. We did not identify cost-effectiveness analysis undertaken in Spain. The two more recent studies not funded by the industries did not consider cost-effective the option of adding PPC13 to the current PPV23 vaccination for the immunocompetent elderly population.

The *de novo* cost-effectiveness analysis undertaken in this report concluded that adding the PPC13 vaccine as a complement to PPV23 for adults above the age of 60 without immunosuppression is not a cost-effective strategy compared with using PPV23 alone. However, the sequential strategy (PPC13 + PPV23) was found to be strongly cost-effective among individuals with immunosuppression.

Conclusiones

The use of PPC13 as a complement to PPV23 in the immunocompetent elderly population is not cost-effective compared with using the PPV23 vaccine alone in this group.

Recommendations

We recommend maintaining the current vaccine strategy agreed by the Interterritorial Council of the National Health System, consisting on the systematic use of PPV23 for the elderly without immunosuppression, and the use of both vaccines (PPC13 + PPV23) for individuals of any age with immunosuppression and with the following conditions: cerebrospinal fluid leakage, persons with cochlear implant, previous IPD and hepatic cirrhosis.

1. Introducción

1.1. Problema de salud y uso actual de la tecnología

La enfermedad neumocócica (EN) es una patología infecciosa frecuente causada por la infección por *Streptococcus pneumoniae* y que produce un amplio rango de patologías, desde otitis media, mastoiditis, sinusitis y otras enfermedades comunes del tracto respiratorio superior, hasta formas graves de enfermedad neumocócica invasiva (ENI), como neumonía bacteriémica, meningitis o septicemia; estas últimas son menos frecuentes, pero más graves y generan mayor morbilidad y mortalidad. Esta enfermedad es más común en los niños menores de cinco años y en los adultos mayores de 65 años, y en individuos con factores de riesgo como procesos crónicos o enfermedades que alteran la capacidad inmunológica del huésped. En las formas invasivas, la letalidad se acerca al 10% y llega a ser superior al 20% en determinados pacientes, como los ancianos o pacientes inmunodeprimidos (1). Este hecho ha estimulado el desarrollo de políticas preventivas para la población frágil en riesgo. La prevención de la enfermedad neumocócica se basa exclusivamente en la utilización de vacunas.

Existen dos vacunas antineumocócicas disponibles para su utilización en adultos: la polisacárida de 23 serotipos (VNP23) y la conjugada de 13 serotipos (VNC13). En España se recomienda la VNP23 en personas de riesgo desde el año 2001 y en personas mayores de modo sistemático desde 2004 (2), aunque varias Comunidades Autónomas (CC.AA.) comenzaron a aplicarla en el año 2000. La VNC13 se ha incorporado en el calendario común de vacunación infantil en 2015, pero ya en 2001 se introdujo la vacunación con vacuna heptavalente (VNC7) para niños comprendidos en grupos de riesgo, y a continuación la prescripción en el sector privado creció de una manera importante (2). Algunas CC.AA. como Galicia, desde 2011, y la Comunidad de Madrid, desde 2006 – aunque fue retirada durante dos años a partir de 2012 – incluían ya la vacunación antineumocócica en niños de manera universal. En cuanto a adultos, desde 2015 se recomienda la pauta de vacunación secuencial con VNC13 en ciertos grupos de riesgo: inmunodeprimidos y personas con fístulas de líquido cefalorraquídeo, portadores de implantes cocleares, con antecedentes de padecimiento de ENI confirmada y

cirrosis hepática por cualquier causa. Actualmente la recomendación con pauta secuencial (VNC13+VNP23) no incluye vacunar a mayores de manera rutinaria ni a individuos con patologías crónicas más prevalentes como son la enfermedad cardiovascular crónica, la enfermedad pulmonar crónica, la diabetes mellitus, la hepatopatía crónica o el alcoholismo, en los que está recomendada la vacunación con VNP23 (2). No obstante, recientemente, la Comunidad de Madrid, la Rioja, Galicia, y Castilla y León han añadido la vacunación con VNC13 para personas mayores de 60 o 65 años de edad de manera sistemática. Asturias, por otro lado, ha incluido en su calendario la vacunación secuencial con VNC13 y VNP23 en los grupos de riesgo que incluyen inmunodeprimidos, así como en sujetos con patologías crónicas.

1.2. Descripción de la tecnología.

Según su ficha técnica (3), la vacuna VNP23 está indicada en personas de dos años de edad o mayores que presenten un mayor riesgo de morbilidad por enfermedad neumocócica. Existe evidencia de la efectividad de VNP23 frente a ENI y evidencia contradictoria de efectividad frente a neumonía neumocócica no bacteriémica; la gran mayoría de estudios no encuentra eficacia frente a la neumonía en general.

La VNC13 está indicada para prevenir la ENI y neumonía causada por *Streptococcus pneumoniae* en adultos de más de 18 años y personas de edad avanzada, además de para la prevención de ENI, neumonía y otitis media aguda desde las 6 semanas hasta los 17 años de edad (4). Pese a que la VNC13 protege de un menor número de serotipos en comparación con la VNP23, la vacuna VNC13 parece aportar una serie de ventajas desde la perspectiva inmunológica con respecto a VNP23, además de haberse publicado recientemente datos que avalan su efectividad frente a la ENI y frente a neumonía comunitaria en personas inmunocompetentes de 65 o más años. Esta evidencia sobre la efectividad de la VNC13 ha llevado a algunos organismos, como el Center of Disease Control and Prevention en Estados Unidos, a recomendar su inclusión rutinaria para mayores de 65 años, en conjunto con la administración de la VNP23. Esta recomendación de 2014 anticipa una revisión de tal decisión en un plazo de tres años tras revisar la tasa de incidencia de la enfermedad. En Reino Unido, sin embargo, no se ha incluido la vacuna VNC13 de forma rutinaria en mayores inmunocompetentes. Un estudio del coste-efectividad de dicha vacuna considera que la protección indirecta ofrecida por la vacunación infantil

universal reduce la incidencia de la enfermedad en mayores de tal forma que un programa de vacunación específica para este grupo no se considera coste-efectivo. En España, algunos estudios publicados sobre el impacto presupuestario de la posible introducción de la VNC13 en mayores inmunocompetentes sostienen que la vacuna es coste-efectiva, estimando que su implantación conduciría a un ahorro en costes sanitarios.

Existe por tanto evidencia heterogénea acerca de cuáles son las estrategias más eficientes de vacunación frente a la EN en adultos mayores de 60 años. Los resultados de los estudios disponibles dependen principalmente de las estrategias de vacunación ya implementadas en el contexto bajo estudio y los supuestos que se realizan sobre la efectividad incremental de añadir una o ambas vacunas al escenario actual. Se requiere por tanto analizar la evidencia existente considerando los estudios que valoren de forma adecuada la información disponible y se apliquen a escenarios relevantes para el contexto español. Asimismo, es necesario realizar una evaluación de novo que contenga la información más actual y permita estudiar el coste-efectividad de diferentes estrategias de vacunación frente a la EN en mayores inmunocompetentes en España.

Este informe de evaluación se realiza a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación, dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), a propuesta de la Dirección General Salud Pública del Servicio Canario de Salud. Su objetivo es explorar la eficiencia de diferentes estrategias de vacunación antineumocócica en personas de 60 años inmunocompetentes.

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

- Evaluar la eficiencia de la vacuna antineumocócica conjugada para la población mayor inmunocompetente.

2.2. Objetivos específicos:

- Evaluar el coste-efectividad de añadir la vacuna antineumocócica VNC13 en personas de 60 años inmunocompetentes a la estrategia actual de vacunar solo con VNP23, en comparación con vacunar solo con VNP23.
- Evaluar el coste-efectividad de otras estrategias de vacunación antineumocócica en mayores inmunocompetentes como son no vacunar a esta población, vacunar solo con VNP23, o vacunar solo con VNC13, así como administrar la vacunación a los 65 años en lugar de a los 60 años.
- Evaluar la efectividad y seguridad de la vacunación antineumocócica VNC13 en mayores de 60 años frente a los comparadores mencionados.
- Describir las consideraciones éticas, sociales, legales y organizacionales más relevantes en relación con la inclusión de esta tecnología.

2.3. Preguntas de investigación

Efectividad clínica/seguridad:

- ¿Cuál es el efecto esperado y perfil de seguridad de las vacunas VNP23 y VNC13 en la población mayor inmunocompetente?

Coste-efectividad:

- ¿Qué pauta de vacunación antineumocócica es más eficiente para la población mayor inmunocompetente?

Impacto presupuestario:

- ¿Cuál sería el impacto económico de la introducción de la VNC13 en población mayor inmunocompetente

Aspectos éticos, sociales, legales y organizacionales:

- ¿La introducción de la vacunación con VNC13 en población mayor inmunocompetente darían lugar a nuevos problemas éticos, sociales, legales u organizacionales?

3. Metodología de la revisión sistemática de la literatura

3.1. Revisión sistemática de la literatura

Se realizó una revisión sistemática de la vacuna antineumocócica VNC13 con el objetivo de identificar el mayor número de estudios relevantes. Se elaboraron dos estrategias de búsqueda, una para identificar estudios de efectividad y seguridad, y otra para identificar evaluaciones económicas.

3.1.1. Efectividad y seguridad

3.1.1.1. Criterios de selección de estudios

Los artículos localizados fueron sometidos a los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Tipo de participantes

Personas mayores de 60 años inmunocompetentes residentes en países industrializados.

Tipo de intervención

Se incluyeron aquellos estudios en los que una de las intervenciones evaluadas fuera la vacuna antineumocócica VNC13.

Tipo de comparadores

No vacunar, o vacunar con VNP23 como alternativa; o vacunar con VNP23 como complemento.

Tipo de medidas de resultados

Para ser incluidos, los estudios debían de informar de la efectividad de la vacuna antineumocócica VNC13, o VNP23 en adultos mayores de 60 años, de la disminución de la mortalidad utilizando cualquiera de las dos vacunas, del número de neumonías hospitalizadas, número de neumonías ambulatorias, número de empiemas, número de sepsis, número de meningitis, años de vida ganados por mortalidad evitada (AVGE), proporción de serotipos vacunales que causan la enfermedad.

Tipo de estudios

Para la revisión de la efectividad y seguridad se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis. Se incluyeron también ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales. Se excluyeron todos los estudios en animales o in vitro, las cartas al editor y los resúmenes de congresos.

Idioma de la publicación

Los artículos debían estar publicados en inglés o español para que fueran seleccionados.

3.1.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas sistemáticas de artículos en las bases de datos electrónicas Cochrane Systematic Reviews Database, MEDLINE, PREMEDLINE, NHS CRD (DARE, HTA, NHS-EED) y EMBASE desde el comienzo de las bases de datos hasta 31 de marzo de 2017. Las referencias bibliográficas fueron guardadas en una base de datos mediante el programa Reference Manager v.10 (Thomson Scientific, EE. UU.).

También se realizó búsqueda manual en los listados bibliográficos de los artículos incluidos y de las revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica identificadas. Las estrategias de búsqueda fueron adaptadas al lenguaje de cada base de datos bibliográfica (véase Anexo 1).

3.1.1.3. Proceso de selección de estudios

Dos revisores seleccionaron de forma independiente los estudios a partir de la lectura de los títulos y resúmenes localizados a través de la búsqueda de la literatura. Aquellos artículos seleccionados como relevantes fueron analizados de forma independiente por los dos revisores, que los clasificaron como incluidos o excluidos de acuerdo con los criterios de selección especificados. Los dos revisores 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.

3.1.1.4. Evaluación crítica del riesgo de sesgo

La revisión de la calidad metodológica de los estudios incluidos fue realizada de forma independiente por dos revisores. Cuando hubo

desacuerdo entre ambos se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

Según el diseño del estudio, se emplearon los siguientes instrumentos:

- Herramienta de valoración de la calidad metodológica de revisiones sistemáticas AMSTAR (5).
- Herramienta y criterios de evaluación de riesgo de sesgo para ECAs de la Colaboración Cochrane (6).
- Herramienta ROBINS-I de evaluación del riesgo de sesgo de estudios no aleatorizados (7).

3.1.1.5. Extracción de datos

La extracción de datos de los estudios incluidos fue realizada por un revisor y comprobada por un segundo revisor. Cuando hubo desacuerdo entre ambos 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 (objetivo, diseño y duración del estudio, criterios de inclusión y exclusión, características de los pacientes, descripción de las intervenciones, medidas de resultados, etc.) y con los resultados del estudio (resultados clínicos de efectividad y seguridad), con especial atención a la variabilidad de los resultados presentados (desviaciones típicas, varianzas, p-valores, tamaños muestrales del estudio, etc.).

Estos datos fueron recogidos en hojas electrónicas en formato Excel (Microsoft) diseñadas ad hoc.

3.1.1.6. Síntesis de los datos

La información recopilada fue resumida a través de una síntesis narrativa con tabulación de resultados de los estudios incluidos. Se realizaron síntesis por subgrupos según varios criterios.

3.1.2. Coste-efectividad

3.1.2.1. Criterios de selección de estudios

Tipo de estudios

Para la evaluación económica se incluyeron revisiones sistemáticas de estudios económicos y evaluaciones económicas completas, es decir, estudios en los que se comparan costes y beneficios, y que fueran transferibles al contexto Español.

Tipo de medidas de resultados

Se previó extraer los resultados de costes y resultados en salud de cada alternativa en comparación y las ratios coste-efectividad incremental (RCEI).

3.1.2.2. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección

Se realizaron búsquedas sistemáticas de artículos en las bases de datos electrónicas MEDLINE, PREMEDLINE y NHS CRD (DARE, HTA, NHS-EED). Las referencias fueron manejadas de la misma manera que en la revisión de efectividad y seguridad (véase apartado 3.1.1.2.-3.).

3.1.2.3. Evaluación crítica de la calidad metodológica

La revisión de la calidad metodológica de los estudios incluidos fue realizada de forma independiente por dos revisores. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

Se empleó el instrumento para la evaluación de la calidad de los análisis económicos en evaluaciones de tecnologías sanitarias (8).

3.1.2.4. Extracción y síntesis de datos

La extracción de datos de los estudios incluidos fue realizada por un revisor y comprobada por un segundo revisor. Cuando hubo desacuerdo entre ambos 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 (costes y ratio coste-efectividad incremental en el caso de las evaluaciones económicas, etc.). Estos datos fueron recogidos en hojas electrónicas en formato Excel (Microsoft) diseñadas ad hoc.

La información recopilada fue resumida a través de una síntesis narrativa con tabulación de resultados de los estudios incluidos. Se realizaron síntesis por subgrupos según varios criterios.

3.2. Análisis de coste-efectividad

Se realizó un estudio de coste-efectividad con el fin de incluir la evidencia más actual y el contexto de interés para la decisión bajo estudio.

La evaluación económica comparó, en su caso base, la estrategia de añadir la vacuna antineumocócica VNC13 para su administración en la población inmunocompetente de 60 años, frente a la estrategia actual en España que incluye únicamente la vacunación con VNP23 en esta población. En análisis adicionales se incorporaron como alternativas en comparación la no vacunación y la vacunación únicamente con VNC13.

La perspectiva del análisis es la del Sistema Nacional de Salud (SNS), es decir, se tuvieron en cuenta los costes sanitarios que recaen en el SNS. No se incluyeron otros costes sociales como los costes de los pacientes y sus cuidadores o posibles pérdidas de productividad. Los costes de las estrategias de vacunación tuvieron en cuenta los costes de las vacunas y la cobertura esperada. Se midieron los costes sanitarios de los casos evitados, tanto hospitalarios como extra hospitalarios. La efectividad de la intervención se midió de acuerdo al número de casos de ENI y NN que son evitados debido a la implantación de las estrategias de vacunación. Los resultados en salud se midieron en términos de Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC).

La información identificada se sintetizó en un modelo de decisión tipo Markov, con ciclos anuales y un horizonte temporal que abarcó la esperanza de vida de la cohorte, al considerarse que en ese periodo se esperan diferencias tanto en costes como en resultados en salud en pacientes incluidos o no incluidos en los programas de vacunación considerados.

Los resultados de este informe se presentan según la guía de López-Bastida et al. (8) 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 han descontado al 3%.

La medida de coste-efectividad utilizada para la presentación de los resultados es la razón coste-efectividad incremental (RCEI). Esta razón se define como la diferencia de los costes medios entre dos alternativas dividida por la diferencia de la efectividad media 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 el RCEI obtenido 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 20.000 y 25.000 €/AVAC (9).

Se estimó un caso base, utilizando los valores esperados de los parámetros del modelo, y se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico para cuantificar la incertidumbre en torno a la decisión a tomar. El análisis probabilístico nos permite, además de estimar el intervalo de confianza (IC) de la RCEI, calcular las curvas de aceptabilidad sobre el coste-efectividad (CACE). El IC se calculó tomando los percentiles 0,025 y 0,975 de las RCEI obtenidas mediante simulación de Montecarlo, con lo que nos aseguramos de que el 95% de los valores que puede tomar esta razón están incluidos dentro de ese intervalo. Por su parte, las CACE nos indican, teniendo en cuenta la incertidumbre sobre los parámetros utilizados en el modelo, la probabilidad de que una estrategia sea coste-efectiva para diferentes valores de disponibilidad a pagar por AVAC ganado.

Se realizaron también exhaustivos análisis de sensibilidad mediante escenarios para comprobar la robustez del modelo ante cambios en los valores de parámetros clave.

3.2.1. Descripción del modelo conceptual

La Figura 1 muestra la estructura del modelo de Markov empleado en este estudio. Se parte de una cohorte que representa la población inmunocompetente de 60 años de edad cuya evolución probabilística entre los diferentes posibles estados se muestran en la Figura 1 y que concluye en un estado absorbente, la muerte, por esta enfermedad u otra causa. En cada ciclo anual, esta población puede enfermar de ENI o de

NN, tanto si requiere hospitalización como si se trata de forma ambulatoria. Una vez enfermos, pueden recuperarse o sufrir un nuevo episodio de enfermedad. La población que sufre ENI o NN tiene un mayor riesgo de muerte debido a su enfermedad que la población general.

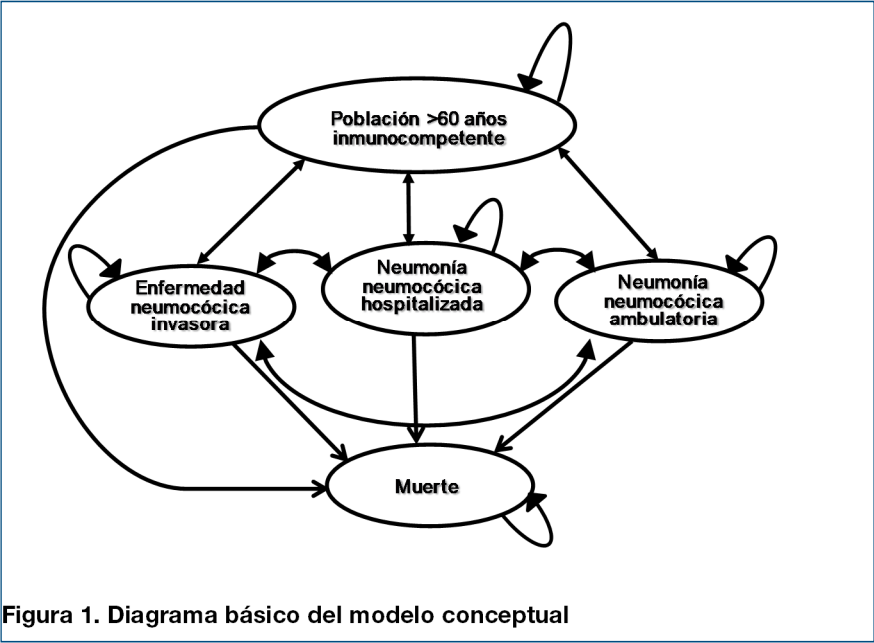


Figura 1. Diagrama básico del modelo conceptual

3.2.2. Parametrización de las alternativas en comparación en el caso base

Al incluirse la vacunación con VNP23 en ambas estrategias bajo estudio (VNC13 + VNP23 frente a VNP23 en exclusiva), no se incluyó un valor de efectividad de la vacunación con VNP23. Esta forma de proceder asume que la efectividad adicional de la vacuna VNC13 en pacientes vacunados con VNP23 es igual a la efectividad individual de la vacuna VNC13 en pacientes no vacunados. Este supuesto se realiza debido a la ausencia de investigaciones sobre la efectividad combinada de la pauta secuencial frente a la vacunación individual. Por otro lado, la exclusión de la efectividad de la vacuna VNP23 es consistente con la hipótesis de que, tras los años en los que lleva implantada esta vacuna en mayores en

España, la incidencia actual observada de la enfermedad refleja la efectividad de la VNP23.

La incidencia de la ENI y la NN en el escenario actual se calculó a partir de los datos de vigilancia epidemiológica facilitados por el Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra para dicha Comunidad Autónoma. En el caso de la NN, se incluyeron todos los casos confirmados y un 29,3% de los casos con causa no establecida, en línea con el estudio CAPA (10). Para los casos de ENI y NN que requirieron hospitalización, se disponía de datos completos del año 2016. Para obtener la incidencia en la población objetivo, se excluyeron los casos detectados en población inmunocomprometida. En el caso de las NN tratadas de forma ambulatoria, se disponía de información detallada de los casos entre población no institucionalizada de los años 2013 al 2016. Las tasas de incidencia por 100.000 habitantes utilizadas en el caso base del modelo se muestran en la Tabla 1 y la Tabla 2.

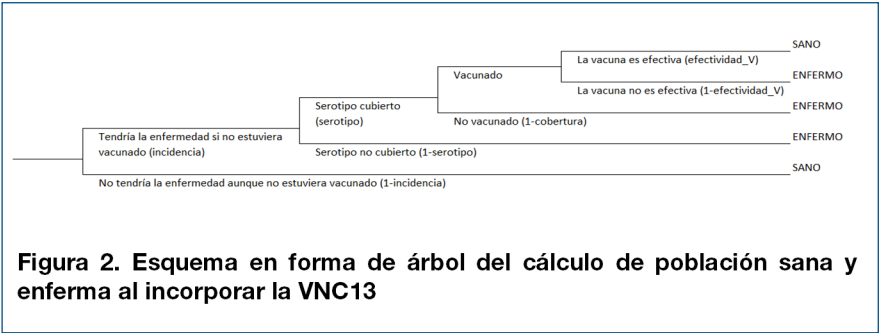
Tabla 1. Incidencia (casos/100.000 habitantes) de casos de enfermedad neumocócica en población inmunocompetente ¹ en Navarra (2016)		
Edad	ENI	NNH
60-65 años	7,47	56,19
65-70 años	15,49	76,35
70-75 años	15,49	114,59
75-80 años	30,25	252,75
80-85 años	30,25	264,00
85-90 años	40,04	470,08
> 90 años	40,04	500,47
ENI: Enfermedad Neumocócica Invasiva; NNH: Neumonía Neumocócica Hospitalizada		
¹ Se excluyen los individuos inmunocomprometidos: esplenectomía, asplenia anatómica, asplenia funcional, enfermedad de células falciformes, drepanocitosis, otras hemoglobinopatías, fármacos inmunosupresores, transplantados, infección por VIH y otras inmunodeficiencias.		
Fuente: Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra		

Tabla 2. Incidencia (casos/100.000 habitantes) de casos de neumonía neumocócica ambulatoria en Navarra (2013-2016)	
Edad	Incidencia
60-65 años	313,67
65-80 años	399,87
> 80 años	776,32
Fuente: Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra	

La nueva incidencia al incorporar la VNC13 se estimó teniendo en cuenta la confluencia de varios factores:

- La incidencia actual de la enfermedad (*incidencia*), tal como se acaba de describir.
- La cobertura de la vacunación (*cobertura*).
- El porcentaje de serotipos que cubre la vacuna (*serotipo*)
- La efectividad de la vacuna para esos serotipos (*efectividad*)
- La pérdida de efectividad de la vacuna al transcurrir varios años tras su administración (*desvanecimiento*)

La Figura 2 explica cómo se calcula, a partir de estos factores, qué población terminaría desarrollando la enfermedad y cuál permanecería sana al incorporar la VNC13. En definitiva, se observa la población que enfermaría en ausencia de esta vacuna, y se descartan aquellos individuos vacunados, potencialmente afectados por un serotipo cubierto por la vacuna, y para los que la vacuna muestre ser efectiva.



La cobertura de la VNC13 se asumió igual a la observada con la VNP23 en Navarra, donde se vacuna alrededor del 45% de la población mayor de 60 años (56% si se toma a los mayores de 65).

El porcentaje de serotipos se calculó a partir de la distribución observada en los casos confirmados en laboratorio en España, de acuerdo al Informe Anual del Sistema de Información Microbiológica del año 2015 (11) (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de serotipos cubiertos según vacuna				
Vacuna	Edad	Casos serotipo	Casos no serotipo	Proporción cubierta
VNC13	15-65	129	182	41,5%
	> 65	161	264	37,9%
VNP23	15-65	255	56	82,0%
	> 65	305	120	71,8%
Fuente: Informe Anual del Sistema de Información Microbiológica del año 2015				

La efectividad de la vacuna VNC13 se obtuvo del estudio CAPITA (12). Se tomaron los casos de la enfermedad con serotipo cubierto por la vacuna y se calculó el riesgo relativo entre padecer uno de estos casos habiendo sido vacunado frente a ausencia de vacunación, lo que resultó en un valor de 0,25 para ENI y 0,545 para NN hospitalizada. Se asumió la misma efectividad para NN ambulatoria que para NN hospitalizada.

Para el desvanecimiento (*waning*) de la vacuna se tomó la misma aproximación que la usada en Mangen et al. (13), quienes asumían una efectividad estable los 5 primeros años tras la vacunación; para después aplicar una tasa de desvanecimiento anual del 5% entre los años 6 y 10 tras la vacunación, del 10% entre los años 11 y 15, y ninguna efectividad tras 16 años. Al aplicar el desvanecimiento, se calculó la efectividad en cada ciclo de acuerdo a la expresión de la ecuación 2.

$$efectividad_t = 1 - (1 - efectividad_{t-1}) \times (1 + tasa_t) \tag{2}$$

La Tabla 4 presenta la tasa de incidencia esperada si se incorporara la VNC13 a la VNP23, de acuerdo al método descrito.

Tabla 4. Estimación de incidencia (casos/100.000 habitantes) al incorporar la VNC13			
Edad	ENI	NNH	NNA
60-65 años	6,43	51,46	287,26
65-70 años	13,53	70,48	369,12
70-75 años	13,53	105,78	
75-80 años	26,42	233,31	
80-85 años	26,42	243,70	716,62
85-90 años	34,97	433,93	
> 90 años	34,97	461,98	
ENI: Enfermedad Neumocócica Invasiva; NNH: Neumonía Neumocócica Hospitalizada; NNA: Neumonía Neumocócica Ambulatoria Fuente: Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra			

A la población de la cohorte de estudio se le aplicó la probabilidad de muerte según edad extraída de las tablas de mortalidad de la población de España de 2015 (14).

La fuente para estimar la probabilidad de muerte en los afectados por la enfermedad fue el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del MSSSI (15). La Tabla 5 resume los códigos diagnósticos por los que se consultó en la base de datos y el porcentaje de casos considerado como ENI o NN para cada uno. Se calculó el número de casos afectados por la enfermedad desde 2010 a 2015, estratificados por grupos quinquenales de edad (empezando en 60-64 años y terminando con población de 95 o más años). Para estimar el riesgo de mortalidad, se calculó el porcentaje de individuos con causa de alta “Éxitus” (Tabla 6).

Tabla 5. Proporción de casos de ENI o NNH según código CIE-9

Código diagnóstico (CIE-9)	ENI	NNH
038.2-SEPTICEMIA NEUMOCOCICA	100%	0%
041.2-INFECCION POR NEUMOCOCO	100%	0%
320.1-MENINGITIS NEUMOCOCICA	100%	0%
481-NEUMONIA NEUMOCOCICA	0% ²	100%
510.0-EMPIEMA CON FISTULA	29,3% ¹	0%
567.1-PERITONITIS NEUMOCOCICA	100%	0%
790.7-BACTERIEMIA, NO ESPECIFICADA	29,3% ¹	0%

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades; ENI: Enfermedad Neumocócica Invasiva; NNH: Neumonía Neumocócica Hospitalizada

¹ De acuerdo al estudio CAPA, solo un porcentaje de los códigos 510.0 y 790.7 corresponden realmente a ENI.

² En el caso base. En análisis de sensibilidad se considera que parte de estos casos corresponden a ENI

Tabla 6. Riesgo de muerte (%) entre los afectados de enfermedad neumocócica según el CMBD (2010-2015)

Edad	ENI	NNH
60-65 años	8,51%	4,39%
65-70 años	7,85%	4,81%
70-75 años	10,07%	4,87%
75-80 años	10,46%	5,92%
80-85 años	13,00%	8,32%
85-90 años	17,96%	10,72%
90-95 años	22,11%	13,63%
> 95 años	18,78%	18,07%

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos; ENI: Enfermedad Neumocócica Invasiva; NNH: Neumonía Neumocócica Hospitalizada

Fuente: Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra

Para los afectados por NN tratados de forma ambulatoria, se asumió que no verían incrementada su probabilidad de muerte con respecto a la población general.

Los costes de las vacunas se calcularon a partir de los precios medios por dosis de vacuna ofrecidos a las autoridades sanitarias de las CC. AA. en 2016. A este precio se le incorporó un coste por administración (16). Los costes relacionados con una hospitalización por ENI o NN se obtuvieron a partir del CMBD, seleccionando únicamente los casos con un diagnóstico inequívoco, esto es, los códigos CIE-9 038.2, 041.2, 320.1 y 567.1 como ENI; y 481 como NNH. Se calculó el coste medio ponderado por el número de casos para los años 2010 a 2015, estratificando los resultados por tramos quinquenales de edad y distinguiendo entre los casos con causa de alta “Éxitus” del resto. Para los costes de NNA se tomó el valor del estudio de Sicras-Mainar et al. (17) (326,25 €) y se actualizó a 2017. Todos los costes se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7. Costes empleados en el modelo de evaluación económica			
Descripción		Coste	Fuente
Dosis VNC13		42 €	Área programas de vacunación. MSSSI
Dosis VPN23		15 €	Área programas de vacunación. MSSSI
Coste de administración		5,49 €	Oblíkue Consulting
Episodio ENI (por rango de edad)	60-64	11.483,23 €	CMBD: Diagnóstico a último dígito (SNS) - 2010-2015
	65-69	11.018,73 €	
	70-74	11.374,30 €	
	75-79	9.726,29 €	
	80-84	9.196,22 €	
	85-89	7.256,98 €	
	90-94	6.674,41 €	
	> 95	6.452,06 €	
Episodio ENI - Éxitus	60-64	19.838,30 €	

Tabla 7. Costes empleados en el modelo de evaluación económica

Descripción		Coste	Fuente
(por rango de edad)	65-69	20.952,42 €	CMBD: Diagnóstico a último dígito (SNS) - 2010-2015
	70-74	17.783,39 €	
	75-79	12.720,12 €	
	80-84	8.962,41 €	
	85-89	7.125,18 €	
	90-94	6.679,44 €	
	> 95	6.657,43 €	
Episodio NNH (por rango de edad)	60-64	4.866,50 €	CMBD: Diagnóstico a último dígito (SNS) - 2010-2015
	65-69	4.698,65 €	
	70-74	4.506,50 €	
	75-79	4.301,22 €	
	80-84	4.041,04 €	
	85-89	3.945,03 €	
	90-94	3.995,52 €	
	> 95	3.956,08 €	
Episodio NNH - Éxitus (por rango de edad)	60-64	12.695,23 €	CMBD: Diagnóstico a último dígito (SNS) - 2010-2015
	65-69	10.437,11 €	
	70-74	13.885,27 €	
	75-79	10.356,87 €	
	80-84	5.635,38 €	
	85-89	4.446,34 €	
	90-94	4.187,40 €	

Tabla 7. Costes empleados en el modelo de evaluación económica		
Descripción		Coste
	> 95	4.107,02 €
Episodio NNA		339,95 €
		Sicras-Mainar et al. 2012 (17) ¹
CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos; ENI: Enfermedad Neumocócica Invasiva; NNH: Neumonía Neumocócica Hospitalizada; NNA: Neumonía Neumocócica Ambulatoria; SNS: Sistema Nacional de Salud ¹ Actualizado a 2017		

La calidad de vida de la población general por rangos de edad y la desutilidad asociada a los estados de enfermedad fue tomada del estudio de Mangen et al. 2015 (13) (Tabla 8).

Tabla 8. Utilidades y desutilidades empleadas en el modelo de evaluación económica		
Descripción		Valor
Utilidad población	50-65 años	0,853
	65-75 años	0,874
	> 75 años	0,820
Desutilidad ENI		0,0709
Desutilidad NNH ¹		0,0709
Desutilidad NNA		0,0045
ENI: Enfermedad Neumocócica Invasiva; NNH: Neumonía Neumocócica Hospitalizada; NNA: Neumonía Neumocócica Ambulatoria ¹ Asumida igual a la de ENI Fuente: Mangen et al. 2015 (13)		

3.2.3. Parametrización de las alternativas de no vacunación y vacunación únicamente con VNC13

Además del caso base, se decidió estudiar otras dos alternativas: retirar la vacunación con VNP23 y vacunar únicamente con VNC13. Debido a que el escenario actual ya está influenciado por el uso de la VNP23, se

diseñó un método para “eliminar” el efecto de la vacuna. Con este fin, se tomó como referencia una versión simplificada del esquema de la Figura 2, en la que no se tienen en cuenta los serotipos (Figura 3). Siguiendo este esquema se obtuvo la expresión que define la relación entre la incidencia con vacunación y sin vacunación (Ecuación 3).

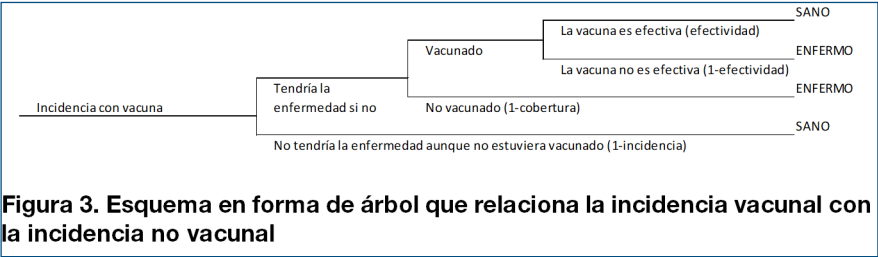


Figura 3. Esquema en forma de árbol que relaciona la incidencia vacunal con la incidencia no vacunal

$$incidencia_{novacunal} = \frac{incidencia_{vacunal}}{1 - (cobertura \times efectividad)} \tag{3}$$

Se tomó como efectividad de la vacuna el valor resultado del metaanálisis de la revisión sistemática de Falkenhorst et al. (18) (Tabla 9).

Tabla 9. Riesgo relativo de padecer la enfermedad estando vacunado frente a no estando vacunado		
Vacuna	ENI	NN
VNP23 (todos los serotipos)	0,27	0,36
VNP23 (serotipos vacunales)	0,27 ¹	0,36 ²
ENI: Enfermedad Neumocócica Invasiva; NN: Neumonía Neumocócica ¹ Valor obtenido en estudios de casos-contrroles; único disponible. ² Supuesto igual al de todos los serotipos al no disponer de un valor específico Fuente: Falkenhorst et al. 2016 (18)		

Una vez eliminado el efecto de la vacuna, fue posible plantear cómo evolucionaría la población objetivo si se vacunara únicamente con VNC13, en sustitución de la VNP23. Asumiendo que el efecto protector de la vacuna debería haber disminuido la proporción de serotipos incluidos entre todos los casos incidentes (pero no necesariamente el de los serotipos no incluidos por la vacuna), se corrigió la proporción de serotipos para reflejar la ausencia de vacuna. Con este objetivo, y empleando la efectividad para serotipos vacunales de la VNP23 (Tabla 9),

se obtuvo la nueva proporción de serotipos que se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10. Distribución de serotipos cubiertos según vacuna				
Vacuna	Edad	Casos serotipo	Casos no serotipo	Proporción cubierta
VNC13	15-65	190,27	243,76	43,8%
	> 65	238,19	333,96	41,6%
VNP23	15-64	378,03	56	87,1%
	> 65	452,15	120	79,0%
Fuente: Estimación propia a partir del Informe Anual del Sistema de Información Microbiológica del año 2015 y de la efectividad de la VNP23.				

En estos análisis tuvimos además en cuenta el efecto de una posible revacunación en la estrategia de vacunación con VNP23 en exclusiva; y valoramos también la estrategia de vacunar a los 65 años de edad, en lugar de a los 60, con la vacuna VNP23.

3.2.4. Análisis de sensibilidad probabilístico

La Tabla 11 resume los valores de los parámetros empleados en el análisis de sensibilidad probabilístico.

Tabla 11. Parámetros para el análisis de sensibilidad probabilístico

Tasas y Probabilidades					
Concepto		Valor estimado	Error estándar	Distribución	Fuente
Incidencia ENI (x100.000 habitantes)	60-65 años	7,47	3,05	BETA	Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra
	65-75 años	15,49	4,90	BETA	
	75-85 años	30,25	8,73	BETA	
	> 85 años	40,04	14,15	BETA	
Incidencia NNH (x100.000 habitantes)	60-65 años	56,19	12,12	BETA	Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra
	65-70 años	76,35	14,51	BETA	
	70-75 años	114,59	20,11	BETA	
	75-80 años	252,75	35,17	BETA	
	80-85 años	264,00	36,95	BETA	
	85-90 años	470,08	60,54	BETA	
	> 90 años	500,47	83,07	BETA	
Incidencia NNA (x100.000 habitantes)	60-65 años	313,67	15,30	BETA	Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra
	65-80 años	399,87	11,38	BETA	
	> 80 años	776,32	22,59	BETA	
Mortalidad ENI	60-65 años	8,51%	0,87%	BETA	CMBD: Diagnóstico a último dígito (SNS)
	65-70 años	7,85%	0,73%	BETA	
	70-75 años	10,07%	0,83%	BETA	

Tabla 11. Parámetros para el análisis de sensibilidad probabilístico

	75-80 años	10,46%	0,76%	BETA	
	80-85 años	13,00%	0,82%	BETA	
	85-90 años	17,96%	1,10%	BETA	
	90-95 años	22,11%	1,85%	BETA	
	> 95 años	18,78%	3,55%	BETA	
Mortalidad NNH	60-65 años	4,39%	0,34%	BETA	CMBD: Diagnóstico a último dígito (SNS)
	65-70 años	4,81%	0,32%	BETA	
	70-75 años	4,87%	0,29%	BETA	
	75-80 años	5,92%	0,26%	BETA	
	80-85 años	8,32%	0,28%	BETA	
	85-90 años	10,72%	0,33%	BETA	
	90-95 años	13,63%	0,51%	BETA	
	> 95 años	18,07%	1,04%	BETA	
Serotipos ENI cubiertos por VNC13	45-65 años	43,84%	2,38%	BETA	Informe anual del Sistema de Información Microbiológica 2015
	> 65 años	41,63%	2,06%	BETA	
Cobertura de la vacunación en mayores de 60 años		44,58%	0,13%	BETA	Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra
Concepto		Límite inferior	Límite superior	Distribución	Fuente
Probabilidad de considerar un caso CIE-9 481 como ENI		0	0,2	UNIFORME	Supuesto
Probabilidad de considerar un caso CIE-9 510.0 o 790.7 como ENI		0	0,4	UNIFORME	Supuesto

Tabla 11. Parámetros para el análisis de sensibilidad probabilístico

Probabilidad de considerar un caso de neumonía de causa no establecida como NN		0	0,4	UNIFORME	Supuesto
Concepto		Ln Valor estimado	Ln Error estándar	Distribución	Fuente
Riesgo relativo de enfermar de un serotipo de ENI cubierto por la vacuna estando vacunado con VNC13 frente a no estando vacunado		-1,386	0,423	LOGNORMAL	Bonten et al. 2015
Riesgo relativo de enfermar de un serotipo de NN cubierto por la vacuna estando vacunado con VNC13 frente a no estando vacunado		-0,608	0,177	LOGNORMAL	Bonten et al. 2015
Costes unitarios					
Concepto		Valor estimado	Error estándar	Distribución	Fuente
Episodio ENI (excluyendo "Éxitus")	60-65 años	11.483,23 €	4.968,43 €	GAMMA	CMBD: Diagnóstico a último dígito (SNS)
	65-70 años	11.018,73 €	5.076,14 €	GAMMA	
	70-75 años	11.374,30 €	8.432,58 €	GAMMA	
	75-80 años	9.726,29 €	5.127,88 €	GAMMA	
	80-85 años	9.196,22 €	4.931,02 €	GAMMA	
	85-90 años	7.256,98 €	1.870,86 €	GAMMA	
	90-95 años	6.674,41 €	452,57 €	GAMMA	
	> 95 años	6.452,06 €	642,37 €	GAMMA	
Episodio NNH (excluyendo "Éxitus")	60-65 años	4.866,50 €	1.453,13 €	GAMMA	CMBD: Diagnóstico a último dígito (SNS)
	65-70 años	4.698,65 €	1.834,93 €	GAMMA	
	70-75 años	4.506,50 €	1.385,40 €	GAMMA	
	75-80 años	4.301,22 €	782,38 €	GAMMA	
	80-85 años	4.041,04 €	411,26 €	GAMMA	

Tabla 11. Parámetros para el análisis de sensibilidad probabilístico

	85-90 años	3.945,03 €	297,18 €	GAMMA	
	90-95 años	3.995,52 €	246,42 €	GAMMA	
	> 95 años	3.956,08 €	285,05 €	GAMMA	
Episodio ENI con resultado de “Éxito”	60-65 años	19.838,30 €	10.666,07 €	GAMMA	CMBD: Diagnóstico a último dígito (SNS)
	65-70 años	20.952,42 €	13.249,70 €	GAMMA	
	70-75 años	17.783,39 €	10.511,58 €	GAMMA	
	75-80 años	12.720,12 €	7.377,54 €	GAMMA	
	80-85 años	8.962,41 €	4.848,22 €	GAMMA	
	85-90 años	7.125,18 €	665,30 €	GAMMA	
	90-95 años	6.679,44 €	566,30 €	GAMMA	
	> 95 años	6.657,43 €	495,04 €	GAMMA	
Episodio NNH con resultado de “Éxito”	60-65 años	12.695,23 €	4.895,05 €	GAMMA	CMBD: Diagnóstico a último dígito (SNS)
	65-70 años	10.437,11 €	2.196,63 €	GAMMA	
	70-75 años	13.885,27 €	885,74 €	GAMMA	
	75-80 años	10.356,87 €	1.675,28 €	GAMMA	
	80-85 años	5.635,38 €	894,33 €	GAMMA	
	85-90 años	4.446,34 €	228,26 €	GAMMA	
	90-95 años	4.187,40 €	287,29 €	GAMMA	
	> 95 años	4.107,02 €	324,68 €	GAMMA	

Tabla 11. Parámetros para el análisis de sensibilidad probabilístico

Concepto		Límite inferior	Límite superior	Distribución	Fuente
Coste de administración de vacuna		4,39 €	6,59 €	UNIFORME	Supuesto
Episodio NNA		271,96	407,94	UNIFORME	Supuesto
Utilidades					
Concepto		Valor estimado	Error estándar	Distribución	Fuente
Utilidad población general	50-65 años	0,8530	0,0140	BETA	Mangen et al. 2015
	65-75 años	0,8740	0,0170	BETA	
	> 65 años	0,8200	0,0210	BETA	
Desutilidad de ENI o NNH		0,0709	0,02	PERT	Mangen et al. 2015
Desutilidad de NNA		0,0045	0,00051	PERT	Mangen et al. 2015

3.2.5. Otros análisis de sensibilidad

Se contrastó la robustez de los resultados obtenidos analizando la sensibilidad de los resultados coste-efectividad ante cambios en grupos de parámetros sobre los que hay mayor incertidumbre. El objetivo es explorar la incertidumbre considerando escenarios a partir de otras combinaciones probables de los parámetros empleados.

3.2.5.1. Población objetivo

Los datos facilitados por el Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra incluían la incidencia de enfermedad neumocócica en población general, pero también en población con comorbilidades e inmunocomprometida. Como comorbilidades se contemplaban cardiomiopatía, fallo cardíaco, otras enfermedades crónicas del corazón, enfermedad isquémica del corazón, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus, alcoholismo, enfermedad hepática, pérdida de líquido cefalorraquídeo, enfermedad renal crónica, síndrome nefrótico, neoplasias malignas y condiciones de inmunocompromiso. Éstas últimas incluían individuos con esplenectomía, asplenia anatómica, asplenia funcional, enfermedad de células falciformes, drepanocitosis, otras hemoglobinopatías, fármacos inmunosupresores, transplantados, infección por VIH y otras inmunodeficiencias.

Se analizaron los resultados para los siguientes subgrupos:

- Población general
- Población general excluyendo individuos con comorbilidades
- Únicamente población con comorbilidades (excluyendo población inmunocomprometida)
- Únicamente población inmunocomprometida (aproximadamente la indicación de la VNC13).

Se realizó además un análisis adicional empleando los datos de incidencia del CMBD, calculados tal como se explica al describir la estimación de la probabilidad de mortalidad. Se obtuvo la incidencia tras dividir la suma de casos detectados desde 2010 a 2015 (según códigos diagnósticos detallados en la Tabla 5), estratificados por grupos quinquenales de edad (empezando en 60-64 años y terminando con población de 95 o más años), entre la población residente en España en los mismos años y para los mismos grupos de edad (INE). Para calcular la incidencia de casos de NN ambulatoria, se hizo uso de la razón entre

número de casos ambulatorios y hospitalizados que estimó el estudio de Sicras-Mainar et al., con un valor de 0,305. La Tabla 12 resume los valores de incidencia empleados con este método.

Tabla 12. Incidencia (casos/100.000 habitantes) de enfermedad neumocócica en población general española			
Edad	ENI	NNH	NNA
60-65 años	6,99	24,55	7,49
65-70 años	10,14	33,99	10,36
70-75 años	12,41	52,23	15,92
75-80 años	16,12	82,34	25,11
80-85 años	20,93	124,65	38,00
85-90 años	25,92	186,54	56,87
90-95 años	27,94	254,10	77,47
> 95 años	24,32	279,57	85,23
ENI: Enfermedad Neumocócica Invasiva; NNH: Neumonía Neumocócica Hospitalizada Fuente: CMBD			

Debe tenerse en cuenta que el uso del CMBD como fuente de información para estos parámetros se había descartado al considerar todos los expertos participantes de este informe que los datos de Navarra eran más fiables, al estar recogidos con una metodología más robusta. Además, se trata de incidencia en población general, ya que no se encuentra estratificada de acuerdo a la presencia o no de inmunodepresión o comorbilidades, por lo que probablemente está sobreestimando la incidencia real. Para reducir el impacto de esta limitación, se hicieron varios análisis en los que se disminuía la incidencia mediante un factor corrector.

3.2.5.2. Modelos de desvanecimiento del efecto de la vacuna

Se probaron cuatro modelos adicionales de desvanecimiento del efecto de la vacuna VNC13.

1. Modelo basado en Mangen et al. (13), al igual que el caso base, pero aplicando el desvanecimiento mediante una expresión diferente, que hace que el descenso de efectividad sea más pronunciado (Ecuación 4).

$$efectividad_t = efectividad_{t-1} \times (1 - tasa_t) \quad (4)$$

2. Modelo sintético que, como en Mangen et al. (13), muestra un desvanecimiento total del efecto de la vacunación a los 16 años. El desvanecimiento se va produciendo paulatinamente, más suavemente al principio y algo más abrupto al aproximarse a los 16 años (Ecuación 5).

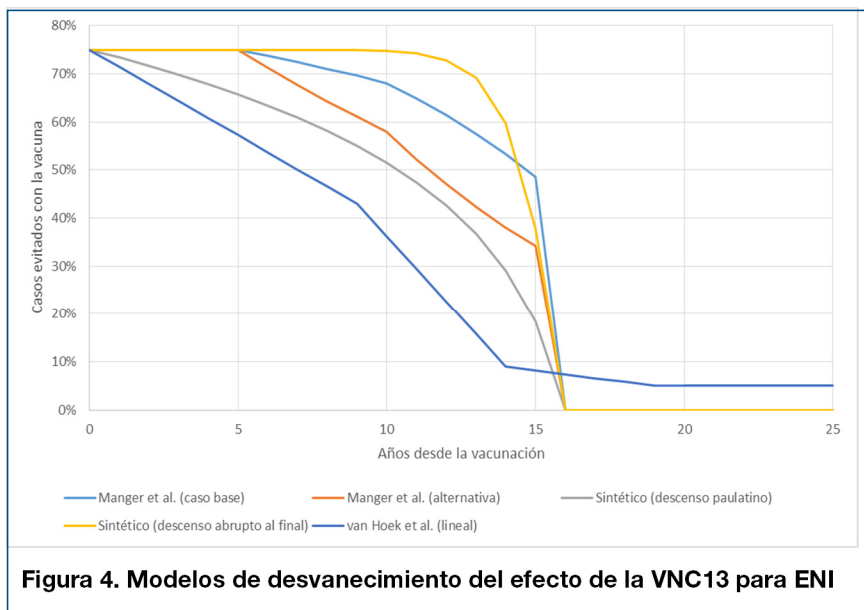
$$efectividad_t = \begin{cases} efectividad_0 \times \frac{\ln(17-t)}{\ln(17)} & t \leq 16 \\ 0 & t > 16 \end{cases} \quad (5)$$

3. Modelo sintético que, como en Mangen et al. (13), muestra un desvanecimiento total del efecto de la vacunación a los 16 años. El desvanecimiento es muy lento los primeros años y muy rápido al aproximarse a los 16 años (Ecuación 6).

$$efectividad_t = \begin{cases} efectividad_{t-1} \times \frac{e^{16} - e^t}{e^{16}} & t < 16 \\ 0 & t \geq 16 \end{cases} \quad (6)$$

4. Modelo basado en los descensos de efectividad que aplican van Hoek et al. (19). En el citado modelo, se evita un 75% de casos de ENI hasta el noveno año tras la vacunación, un 43% hasta el año 14, un 9% hasta el año 19, y un 5% a partir de ese momento. Para NN sería de un 45%, 26%, 5% y 3%, respectivamente. Para evitar una aplicación abrupta de estos descensos de efectividad, se interpoló linealmente en cada rango de años.

La Figura 4 muestra gráficamente cómo se reduce la efectividad para ENI con cada uno de los modelos propuestos, incluido el modelo empleado en el caso base.



3.2.5.3. Proporción de serotipos vacunales

Se obtuvo una lista de casos detectados según serotipo y rango de edad del Laboratorio de Referencia para Neumococo del Instituto de Salud Carlos III para los años 2011-2015. Se seleccionaron los datos del último año (2015) como fuente alternativa al Informe Anual del Sistema de Información Microbiológica 2015 (11). La limitación de esta nueva fuente era que incluía un porcentaje de casos categorizados como serotipo 15BC, es decir, de diagnóstico incierto entre el 15B y 15C. El serotipo 15B está incluido en la VNP23, pero no así el serotipo 15C.

Para evitar descartar todos los casos de diagnóstico incierto, se calculó la proporción entre los casos 15B y 15C del Informe anual del Sistema de Información Microbiológica 2015 (aproximadamente un 64%), y se aplicó a los casos categorizados como 15BC de la nueva fuente de datos. El resultado puede observarse en la Tabla 13.

Tabla 13. Distribución de serotipos cubiertos según vacuna (2015)

Vacuna	Edad	Casos serotipo	Casos no serotipo	Proporción cubierta
VNC13	45-65	207	329	38,6%
	65-75	121	248	32,8%
	75-85	138	269	33,9%
	> 85	92	147	38,5%
VNP23	45-65	430,45	105,55	80,3%
	65-75	258,82	110,18	70,1%
	75-85	284,82	122,18	70,0%
	> 85	156,27	82,73	65,4%

Fuente: Comunicación privada del Laboratorio de Referencia para Neumococo del Instituto de Salud Carlos III.

3.2.5.4. Efecto indirecto de la vacunación infantil

En el modelo de van Hoek et al. (19) se muestra una reducción notable de la incidencia de serotipos vacunales en adultos como consecuencia del efecto indirecto de la vacunación infantil con VNC13. Tal como muestra la Tabla 14, tras un año de vacunación infantil, la incidencia de serotipos vacunales en adultos se reduciría a un 74,4%; llegando a un 3% a los 9 años. No obstante, no es lo mismo aplicar esta reducción de incidencia si la vacunación infantil acaba de comenzar que si se lleva varios años vacunando, ya que la incidencia que se esté observando ya habrá reflejado la disminución de casos. Por ejemplo, si la vacunación infantil llevara 3 años funcionando, la incidencia observada actualmente en la población sería el producto de haber reducido la incidencia original por un 35,76%. Por lo tanto, la incidencia que se esperaría el próximo año no sería de un 18,2% de la incidencia actual, sino que disminuiría de forma proporcional a lo ya reducido, es decir, en torno a un 51 %, tal como indica la Ecuación 7.

$$\begin{aligned}
 incidencia_t &= incidencia_{t-1} \times \frac{efecto_t}{efecto_{t-1}} = incidencia_{t-1} \times \frac{18,2\%}{35,76\%} = \\
 &= incidencia_{t-1} \times 50,89\%
 \end{aligned}
 \quad (7)$$

Tabla 14. Efecto indirecto de la vacunación infantil en la incidencia de serotipos vacunales en adultos

Años desde la introducción de la vacunación infantil	Efecto indirecto en adultos (% de incidencia que se mantiene)
0	100,00%
1	74,40%
2	53,96%
3	35,76%
4	18,20%
5	12,13%
6	7,13%
7	4,55%
8	3,10%
9	3,00%

Fuente: van Hoek et al. 2016 (19)

En España se está vacunando desde 2001 en niños, aunque no de forma homogénea en todo el territorio. Por lo tanto, no sería de aplicación una reducción de la incidencia debida al efecto indirecto empezando en el año 0. En el análisis de sensibilidad, se probaron diferentes valores de años desde inicio de vacunación infantil.

3.2.5.5. Edad de vacunación y cobertura

Se analizó el impacto en los resultados de comenzar la campaña de vacunación a los 65 años, en lugar de a los 60 años. Además estimamos el coste-efectividad cuando la vacuna se recibe a los 75 y a los 85 años de edad, respectivamente. Una limitación de este análisis de sensibilidad es que no se tuvo en cuenta la posible disminución de la efectividad de la vacuna en edades avanzadas (20).

Con respecto a la cobertura, se realizó un análisis de sensibilidad empleando la cobertura observada para la vacuna de la gripe, en lugar de los datos disponibles para la VNP23 en Navarra.

El Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra facilitó los porcentajes acumulados de cobertura de la vacunación con VNP23 por rango de edad (Tabla 15). Como se puede observar, el porcentaje va creciendo gradualmente, con excepción de los mayores de 95 años, probablemente debido a la mayor mortalidad por todas las causas en este

subgrupo de población. Dado que la efectividad de la vacuna se desvanece con el tiempo, este retraso en acceder a la vacunación podría llegar a tener un efecto protector en la población más anciana que, además, tiene una mayor incidencia de infección por neumococo. El caso base asume una vacunación única a la edad de 60 años, en un porcentaje correspondiente al dato agregado para todos los grupos de edad (en torno a un 45%), por lo que es posible que esté subestimando la protección de la vacuna en un contexto real. En consecuencia, se realizaron diferentes análisis para determinar si los resultados del modelo eran robustos frente a este supuesto. La implementación de esta modificación del modelo requeriría un análisis multicohorte o una explosión de estados difícilmente manejable. En lugar de esto, se acotó la posible mejora en el resultado que podría producirse si se produjera esta circunstancia. Se calculó la RCEI para diferentes cohortes manteniendo la edad de comienzo del caso base (60 años), pero incrementando en cada caso la edad de vacunación (60, 61, 62, ...). Para todas las cohortes se asumió una cobertura vacunal del 100%, de manera que permitieran estimar el resultado para las personas que se vacunan a esa edad.

Tabla 15. Cobertura de la vacunación con VNP23 en Navarra por rango de edad	
Edad	Cobertura (% acumulado)
60-65 años	6,31%
65-70 años	32,98%
70-75 años	51,57%
75-80 años	66,96%
80-85 años	72,31%
85-90 años	74,54%
90-95 años	75,39%
95-100 años	71,91%
> 100 años	71,35%
Fuente: Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra	

3.2.5.6. Efectividad de la vacuna

La evidencia sobre la efectividad de la vacuna VNC13 proviene de un ECA que compara la vacunación con VNC13 frente a no vacunación, en un entorno donde además no se vacuna a la población con VNP23 (CAPiTA)

(12). En el caso de España, la incidencia de la EN ya se encuentra reducida por el efecto de la VNP23. Debido a esto y a que ambas vacunas comparten efecto protector frente a un número elevado de serotipos (12 de los 13 incluidos en la VNC13), probablemente se esté sobreestimando la efectividad de la nueva vacuna. Si se considera, además, que el dato de efectividad proviene de ensayos clínicos, en entornos controlados, esta sobreestimación podría ser aún mayor. Para estimar el posible error que se pueda estar cometiendo, se aplicaron otros valores de efectividad a la vacuna.

3.3. Análisis de impacto presupuestario

Partiendo del caso base descrito para el análisis de coste-efectividad, se realizó un análisis de impacto presupuestario bruto que informe del coste que supondría para el SNS la implementación generalizada de la estrategia de realizar una vacunación conjunta con la vacuna VNC13 y la VNP23 en una cohorte de 60 años 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 efectos futuros.

Se calculó el impacto presupuestario a 5 años, incorporando cada año una nueva cohorte de población objetivo con la edad de vacunación. Se calcularon los costes para cada cohorte empleando los resultados del modelo de coste-efectividad para el horizonte temporal definido. Para el primer año de impacto presupuestario, se partió de la población general en España con 60 años en 2017, de acuerdo a las principales series de población del INE. Para el impacto presupuestario de los años subsiguientes, se emplearon las proyecciones de población 2016-2066 del INE. A partir de esta población general, se calculó la población objetivo utilizando la proporción entre población general y población inmunocompetente de los datos facilitados por el Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra.

Se amplió el análisis a otras estrategias de vacunación, segmentando la población o aumentando la edad hasta los 65 años de edad.

3.4. Análisis de aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes

Para la evaluación de los aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales específicos relativos a la tecnología, se ha adaptado el marco evaluativo del Core Model 3.0. de EUnetHTA así como los criterios establecidos por la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (21) y se ha realizado una búsqueda sistemática y una revisión narrativa de la literatura encontrada. 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, 4) extracción, análisis y síntesis de datos.

3.4.1. Revisión de la literatura

3.4.1.1. Alcance de la revisión

El alcance de la evaluación partió de la misma población, intervención y comparación mencionadas anteriormente y exploró las categorías y dominios establecidos en el Core Model 3.0 de EUnetHTA sobre aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales (21). Los aspectos éticos recogen los relacionados con valores, moral, cultura y autonomía del paciente, balance riesgos y beneficios, derechos humanos y dignidad. Los aspectos sociales y relacionados con los pacientes buscan recoger el impacto en la salud, la perspectiva de pacientes y cuidadores, las experiencias de la enfermedad/condición y del uso de la tecnologías, las preferencias y medidas de resultado importantes para los pacientes, el auto-manejo del problema de salud, las necesidades de información y apoyo de los pacientes y la aceptabilidad de la tecnología. Los aspectos legales recogen las leyes, normas, protección de datos y regulación de mercado relacionados con la tecnología a evaluar. Los aspectos organizacionales analizan cómo impacta la tecnología en el proceso o flujo de trabajo, la planificación o implementación, las necesidades informativas y formativas, así como en la aceptabilidad por parte de los profesionales del sistema sanitario.

3.4.1.2. Criterios de selección de los estudios

En cuanto a diseños de estudios, se incluyeron estudios experimentales y cuasi-experimentales, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y narrativas que cubran 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. Se incluyeron documentos en español e inglés y se excluyeron los otros idiomas.

3.4.1.3. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección

Se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas hasta julio de 2017: MEDLINE y PreMedline, EMBASE y CINAHL. En el Anexo X se muestra la estrategia de búsqueda. Para la búsqueda bibliográfica no se aplicaron restricciones por idioma ni por fechas.

El proceso de selección de los estudios se realizó por dos revisores de forma independiente que resolvieron en discusión los casos de duda y/o desacuerdos. 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 antes citados. Los artículos seleccionados como relevantes fueron analizados a texto completo y de forma independiente por los revisores, clasificándolos en incluidos o excluidos según dichos criterios.

3.4.1.4. Extracción de datos, análisis y síntesis de los hallazgos

La extracción de datos de los estudios incluidos se llevó a cabo por dos revisores. 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, características de los pacientes) y resultados del estudio relevantes para este informe basado en las categorías y dominios del CoreModel 3.0. Estos datos fueron recogidos en hojas electrónicas diseñadas ad hoc. No se evaluó la calidad metodológica de los estudios.

Se realizó una síntesis narrativa 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 (22).

3.4.2. Participación de pacientes

Se identificaron 2 asociaciones de pacientes y ciudadanos mayores que fueron invitados a participar en el proceso de elaboración del informe con el objetivo de incorporar su perspectiva al mismo. Se contactó con ellas al menos 2 veces por correo electrónico. No fue finalmente posible incluir a ninguna de estas organizaciones en el grupo elaborador. Una de ellas declinó su participación por falta de recursos para afrontarla, mientras que de la otra no se recibió ninguna respuesta.

4. Resultados

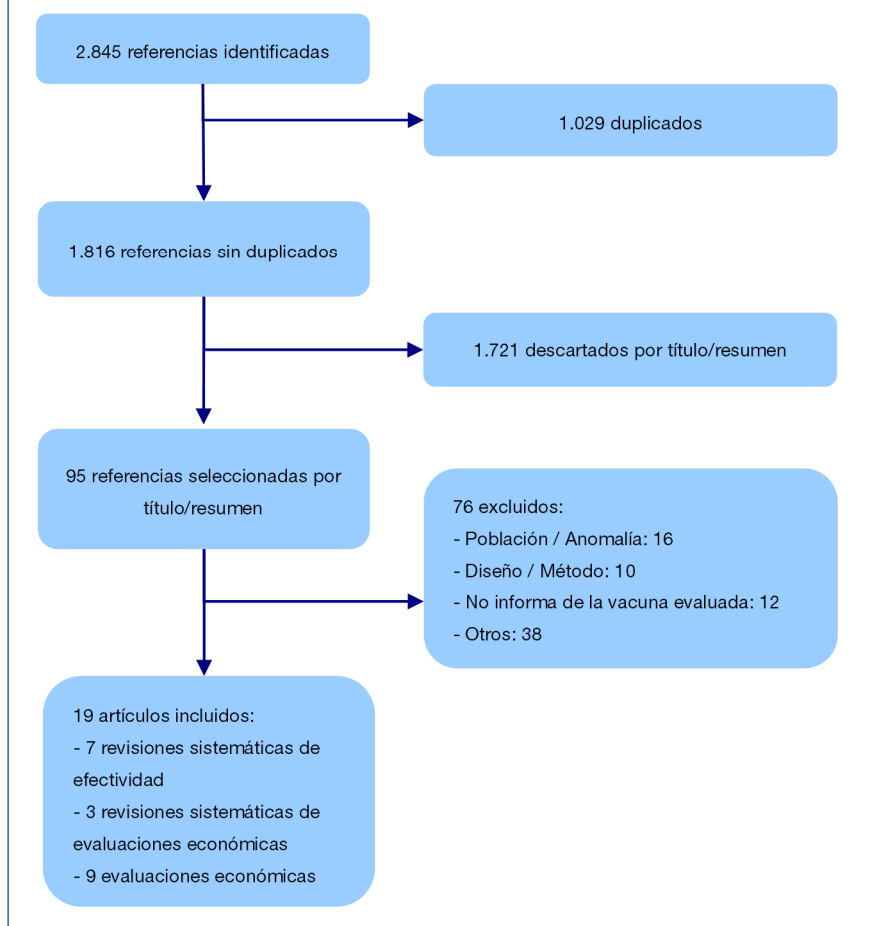
4.1. Revisión sistemática de la literatura

4.1.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

Tras aplicar las estrategias de búsqueda en las bases de datos electrónicas se localizaron 1816 referencias una vez eliminados los duplicados (véase Anexo 1. Estrategia de búsqueda). A partir de la lectura de títulos y resúmenes se seleccionaron 95 artículos. En total se incluyen en esta revisión 19 artículos: 7 revisiones sistemáticas de efectividad, 3 revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas y 9 evaluaciones económicas.

La Figura 5 muestra las cifras de referencias bibliográficas y artículos seleccionados, incluidos y excluidos a lo largo del proceso. La lista de los artículos excluidos a partir del texto completo está en el Anexo 2. Referencias de estudios excluidos. Los detalles de los motivos de exclusión de los estudios pueden solicitarse a los autores de este informe.

Figura 5. Proceso de selección de estudios (diagrama de flujo)



4.1.2. Efectividad y seguridad

A continuación se presentan los resultados de la revisión sistemática de efectividad y seguridad de las vacunas VNP23 y VNC13. Las principales características y resultados de los estudios incluidos se pueden ver en la Tabla 16 y la Tabla 17.

4.1.2.1. Estudios secundarios

Efectividad de VNP23

Se identificaron 7 revisiones sistemáticas con meta-análisis sobre la efectividad de la vacuna antineumocócica VNP23 (18,23-28) y sólo una (29) que no realizó metaanálisis. De las 7 revisiones citadas anteriormente sólo una, de Falkenhorst et al. 2017 (18), evalúa la eficacia y efectividad de la vacuna VNP23 frente a no vacunar o placebo, en una cohorte de adultos mayores de 60 años que viven en países industrializados.

Las dos revisiones sistemáticas más recientes encontradas en la literatura han sido Falkenhorts et al. (18) y Tin Tin et al. (23). Debido a la antigüedad del estudio de Huss et al. (27), y a la pobre información metodológica de los ensayos incluidos ya que muchos fueron publicados antes de la unificación de los Estándares Consolidados para ECAs (CONSORT), los resultados de este estudio se tomaron con cautela. Como el resto de las revisiones sistemáticas (24-26,28) están incluidas en Falkenhorst et al, se comenta a continuación los resultados de la última revisión sistemática mencionada (18) por ser considerada la más reciente, relevante y transferible al contexto español.

Los autores revisaron la literatura sobre efectividad de la vacuna antineumocócica hasta julio de 2015, aplicando criterios de selección acordes a nuestro enfoque; los estudios incluidos debían evaluar al menos una de las vacunas de interés (VNP23 frente a placebo o no vacunar), la población fue de adultos mayores a 60 años, sanos o con enfermedades atribuibles a la edad y de países industrializados; mientras que excluyeron aquellos estudios de inmunogenicidad, estudios con fórmulas antiguas de VNP que contenían más antígeno por serotipo (por ejemplo, VNP14 con 50µg en comparación con 25µg en VNP23) y estudios realizados en países subdesarrollados. Por diseño, incluyeron ensayos clínicos y estudios observacionales utilizando el término “*eficacia de la vacuna*” y la abreviatura VE para uno o ambos, aunque los estudios observacionales sólo fueron incluidos si éstos informaron que las estimaciones de VE se ajustaron por edad y comorbilidades. Las medidas de resultado empleadas fueron: la prevención de enfermedad neumocócica invasora (ENI) y la neumonía neumocócica (NN).

A partir del metaanálisis realizado por los autores, los resultados muestran que la vacunación en cohortes poblacionales mayores de 60 años reduce un 73% la probabilidad de ser contagiado por enfermedad neumocócica invasora con diseños de ensayos clínicos aleatorizados, un 58% con estudios de cohortes, un 60% con estudios de caso-control y un 37% con estudios caso-caso. Sin embargo, la estrategia de vacunar

en cohortes de mayores de 60 años previene en un 25% la probabilidad de ser contagiado por el virus neumonía neumocócica con un diseño de ensayo clínico aleatorizado, un 48% con estudios de cohortes, un 53% en caso-control y un 37% en estudios caso-caso.

Falkenhorst et al. (18) concluyen que la estrategia de vacunación con la vacuna antineumocócica VNP23 es efectiva para prevenir la ENI y la NN en adultos mayores de 60 años sanos o con enfermedades atribuibles a la edad y recomiendan de forma rutinaria la vacunación en mayores dada la amplia cobertura de serotipos en comparación con la VNC13. Por otro lado, plantean que la vacunación secuenciada con VNC13 seguida por VNP23 podría estar justificada en países donde una gran parte de la enfermedad neumocócica en mayores es causada por serotipos de VNC13.

Se identificó una única revisión sistemática de estudios observacionales de efectividad de las dos vacunas antineumocócicas VNP23 y VNC13 (23). La revisión de la literatura sobre la efectividad de la vacuna VNP23 realizada por los autores abarca hasta octubre 2015, aplicando criterios de inclusión un poco más restringidos que nuestro enfoque y que Falkenhorst et al. (18); los estudios incluidos tenían que evaluar la efectividad de cualquiera de las dos vacunas en una cohorte poblacional adulta mayor de 16 años, de cualquier diseño observacional (caso-control, cohortes) y en un entorno sanitario que abarca desde cualquier entorno hasta entorno ambulatorio y hospitalizado. Sus resultados demuestran la falta de estudios observacionales que evalúen la efectividad de la vacuna VNC13.

Efectividad de VNC13

Sólo se identificó una revisión sistemática sin meta-análisis sobre la efectividad de la vacuna antineumocócica VNC13 (29) en población mayor de 65 años en comparación con vacunar sólo con VNP23. Hay que tener en cuenta que la calidad metodológica es baja según los criterios seguidos por AMSTAR (5) y que los resultados de la efectividad de VNC13 provienen del único ensayo clínico de VNC13, CAPiTA. Los resultados de CAPiTA demuestran una efectividad frente a ENI por serotipos vacunales del 75% (IC95% 41,4-90,8%), frente a NAC por serotipos vacunales del 45,6% (IC95% 21,8-62,5%) y frente a NNN por serotipos vacunales del 45% (IC95% 14,2-65,3) (Tabla 17). Las conclusiones de este estudio sugieren la recomendación de vacunar a todos los adultos mayores de 65 años con vacuna antineumocócica VNC13, si anteriormente no han sido vacunados con ninguna vacuna neumocócica, y administrar la vacuna VNP23 a los 6-12 meses tras administrar VNC13. Por otro lado, si la

población ya se ha vacunado con vacuna VNP23, recomiendan administrar VNC13 pasados 12 meses (29).

4.1.2.2. Estudios primarios.

No se revisaron estudios primarios para las vacunas antineumocócicas porque quedan recogidos en las revisiones sistemáticas recientes comentadas en los apartados anteriores.

Tabla 16. Características de las revisiones sistemáticas con meta-análisis

Estudio	Fuentes Periodo de búsqueda	País	Vacuna evaluada	Diseño de estudios incluidos	Población (años)	Medidas de resultado	Herramienta de evaluación de calidad	Nº estudios incluidos (por diseño)	Financia- ción
Falkenhorst 2017 (18)	Enero-2011- Enero- 2015	Alemania	VNP23 vs. placebo/no vacunación	ECA Estudios Observacio nales	60 años; sanos o con enfermedades atribuibles a la edad; países industrializado	ENI, NN	Cochrane Risk of Bios tool - ECA Newcastle- Ottawa Scale - estudios observacionales	4 EC 5 estudios de cohortes 3 estudios caso-control 5 estudios caso-caso	Independie nte
Kraicer- Melamed 2016 (24)	Actualizada hasta Agosto- 2015	Canadá	VNP23 vs. no vacunación.	ECA Estudios Observacio nales Estudios Ecológicos	Análisis por subgrupos: ≥65: 16 estudios ≥60: 2 estudios ≥55: 1 estudio ≥75: 1 estudio	ENI, NAC	Risk of Bias was completed with NACI adapted from Harris	3 EC 11 estudios de cohortes 10 estudios caso-control 5 estudios ecológicos	1 autor recibió fondos de investigació n de GSK y Pfizer para proyectos no relacionado s
Schiffner- Rohe 2016 (25)	Actualizada hasta Octubre-2014	Alemania	VNP23 vs. Placebo/no vacunación	ECA	≥65 años	NAC	NI	6 ECA	Pfizer Deutschlan d GmbH

Tabla 16. Características de las revisiones sistemáticas con meta-análisis

Estudio	Fuentes Periodo de búsqueda	País	Vacuna evaluada	Diseño de estudios incluidos	Población (años)	Medidas de resultado	Herramienta de evaluación de calidad	Nº estudios incluidos (por diseño)	Financia- ción
Diao WQ 2016 (26)	Actualizada hasta Abril- 2015	China	VNP23 vs. Placebo/no vacunación/ otras vacunas	ECA	≥65 años	ENI, NN, MNN, MCC	Grade	7 ECA	Independie nte
Moberley 2013 (28)	Actualizada hasta Junio- 2012	Australia	VNP23 vs. Placebo/no vacunación/ otras vacunas	ECA Estudios Observacio nales	No ECA: ≥55 años ECA: 50-85 años	ENI, NN, NAC, MCC	Cochrane Risk of Bios tool	3 ECA 5 estudios caso-control 2 estudios de cohortes	Independie nte (Cochrane)
Huss A 2009 (27)	Actualizada hasta Mayo- 2007	Suiza	VNP23 vs. Placebo/no vacunación/ otras vacunas	ECA	≥65 años	ENI, NN, NNP, MCC, MNN, NB	NI	22 ECA	World Health Organizatio n
Tin Tin H 2017 (23)	Actualizada hasta Octurbre- 2015	Francia	VNP23 vs. Vacunación con PV13/no vacunación	Estudios observacion ales	≥65 años	NAC, NNN, NCC	Newcastle- Ottawa Scale - estudios observacionales	33 estudios observacional es 20 estudios de cohortes 13 estudios caso-control	Pfizer

Tabla 16. Características de las revisiones sistemáticas con meta-análisis

Estudio	Fuentes Periodo de búsqueda	País	Vacuna evaluada	Diseño de estudios incluidos	Población (años)	Medidas de resultado	Herramienta de evaluación de calidad	Nº estudios incluidos (por diseño)	Financia- ción
Tromp KM 2015 (29)	Enero-2013 hasta Enero- 2015	EE.UU. Florida	VNC13 vs. vacunación con VNP23	ECA	≥65 años	ENI, NAC	NI	5 ECA	Independie nte

IC95% = intervalo de confianza de 95%; RS = revisión sistemática; NI = no informa; ECA = ensayo clínico aleatorizado; ENI = enfermedad neumocócica invasiva; NNN = neumonía neumocócica no bacteriémica; MCC = mortalidad por cualquier causa; NCC = neumonía por cualquier causa; NN = neumonía neumocócica; NNP = neumonía neumocócica presuntiva; NB = neumonía bacteriémica; NAC = neumonía adquirida en comunidad

Tabla 17. Resultados de los meta-análisis de revisiones sistemáticas incluidas

Estudio / Vacuna evaluada	Nº de estudios incluidos	ENI, cualquier serotipo	NN, cualquier serotipo	Todas las causas de NAC	Mortalidad	Conclusiones de los autores
Falkenhorst 2017 (18) VNP23	4 EC 5 estudios de cohortes 3 estudios caso-control	EC: 73% (IC95% 10-92%; I2=0%); Estudios de cohortes: 58% (IC95% 38-72%; I2=11%);	EC: 25% (IC95% -62- 65%; I2=78%); EC de alta calidad: 64% (IC95% 35-80); Estudios de cohortes: 48%	-	-	VNP23 es efectiva contra ENI y NN en mayores. En comparación con VNC13, se debería recomendar VNP23 para la vacunación rutinaria en mayores, dada su cobertura de serotipos más amplia que VNC13. La vacunación secuencial con VNC13 seguida por VNP23 podría ser justificada en países donde una parte importante de la enfermedad neumocócica en mayores es causada por serotipos de VNC13.

Tabla 17. Resultados de los meta-análisis de revisiones sistemáticas incluidas

Estudio / Vacuna evaluada	Nº de estudios incluidos	ENI, cualquier serotipo	NN, cualquier serotipo	Todas las causas de NAC	Mortalidad	Conclusiones de los autores
	4 estudios caso-caso	Caso-control: 59% (IC95% 35-74%; I2=60%; Caso-caso: 37% (IC95% 27-45%; I2=0%).	(IC95% 25-63%; I2=0%); Caso-control (1 estudio): 53% (IC95% 33-68%); Caso-caso (1 estudio): 37% (IC95% 12-55%).			
Kraicer-Melamed 2016 (24) VNP23	3 EC 11 estudios de cohortes 10 estudios caso-control 3 estudios ecológicos	EC: NI Estudios de cohortes: 50% (IC95% 21-69%); Caso-control: 54% (IC95% 32-69%)	-	EC: 4% (IC95% 26-26%) Estudios de cohortes: 17% (IC95% 26-45%) Caso-control: 7% (IC95% 10-21%)	-	La eficacia de VNP23 en la prevención de ENI y la NAC fueron consistentes con las RS posteriores y similar a las estimaciones que se informaron en el ensayo CAPiTA. También se reportaron beneficios consistentes a través de estudios ecológicos y reportes de datos de vigilancia para la población general de ≥50 años. Sugieren que la práctica actual de vacunar a los adultos > 65 años con VNP23 tendría beneficios similares a VNC13 en la prevención de casos potenciales de todos los serotipos ENI y todas las causas NAC.
Schiffner-Rohe 2016 (25)	4 ECA	-	NNAC sin pacientes institucionalizados	Sin pacientes institucionalizados: OR=1,10 (0,93-1,30)	-	Del metaanálisis realizado hasta la fecha, no hay pruebas de que VNP23 pueda prevenir la NAC en general, en la población de edad avanzada de la comunidad.

Tabla 17. Resultados de los meta-análisis de revisiones sistemáticas incluidas

Estudio / Vacuna evaluada	Nº de estudios incluidos	ENI, cualquier serotipo	NN, cualquier serotipo	Todas las causas de NAC	Mortalidad	Conclusiones de los autores
VNP23 Pfizer			os: OR=1,11 (0,64-1,93)			
Diao WQ 2016 (26) VNP23	7 ECA	-	0,54 (IC95% 0,18-0,1,65)	0,87 (IC95% 0,76-0,98)	MNN: 0,67 (IC95% 0,43- 1,04) MCC 1,04 (IC95% 0,87.1,24)	VNP23 mostró una protección débil contra todas las causas de la neumonía en la población inmunocompetente, especialmente entre la población objetivo (adultos con 65 años y aquellos de 19 a 64 años que corren un alto riesgo de neumonía) pero los autores proponen que se administre en esta población. Los ECA de alta calidad están justificados para determinar el efecto protector del VNP23 contra la NN.
Moberley 2013 (28) VNP23	3 ECA 7 estudios observacionales	EC: 74% (IC95% 55-86%); Estudios observacionales: 52% (IC95% 39- 63%)	EC: 54% (16 a 75%) Estudios observacionales: NI	EC: 28% (7 a 44%) Estudios observacionales: NI	MCC: EC: 10% (-9 a 26%) Estudios observacional es: NI	Este metanálisis apoya el uso de la VNP23 para prevenir la ENI en adultos, especialmente adultos sanos.
Huss 2009 (27) VNP23	22 ECA Vacuna 23 se utilizó en 8 ECA	-	64% (IC95% 43- 96%)	-	MCC: 97% (IC95% 0,87- 1,09%)	VNP23 ha sido probada ampliamente en programas de vacunación para personas de edad avanzada y poblaciones de alto riesgo en países industrializados. En muchos casos, las decisiones para implementar programas de vacunación se basaron en un posible efecto protector de la vacuna VNP23 frente a ENI, que

Tabla 17. Resultados de los meta-análisis de revisiones sistemáticas incluidas

Estudio / Vacuna evaluada	Nº de estudios incluidos	ENI, cualquier serotipo	NN, cualquier serotipo	Todas las causas de NAC	Mortalidad	Conclusiones de los autores
Tin Tin H 2017 (23) VNP23	33 estudios observacionales 20 estudios de cohortes 13 caso-control	-	NNN: -1% (IC95% 86-45%) para US y -3%(IC95% 53-31%) para España NCC: 10.20% (IC95% 12.62-33.01%)	32% (IC95% 18-61%) a 51% (IC95% 16-71%)	-	se ha observado en estudios observacionales pero no está claramente documentada en ensayos clínicos de alta calidad.
						En general, la eficacia a largo plazo de VNP23 contra NAC no se ha demostrado de forma consistente en la población general (incluidos los ancianos), los inmunocomprometidos y los sujetos con los factores de riesgo.
Tromp KM 2015 (29) VNC13	1 ECA (CAPiTA)	ENI por serotipos vacunales: 75% (IC95% 41,4-90,8%)	NNN por serotipos vacunales: 45% (IC95% 14,2-65,3%)	NAC por serotipos vacunales: 45,6% (IC95% 21,8-62,5%)	-	Las autoridades de vacunación en EE.UU. recomiendan vacunar a los mayores de 65 años con una dosis de VNC13, en adición a PVN23. Las autoridades van a monitorizar las tendencias de la enfermedad y datos clínicos para decidir si estas recomendaciones deben ser modificadas en el futuro.

IC95% = intervalo de confianza de 95%; RS = revisión sistemática; NI = no informa; ECA = ensayo clínico aleatorizado; ENI = enfermedad neumocócica invasiva; NNN = neumonía neumocócica no bacteriémica; MCC = mortalidad por cualquier causa; NCC = neumonía por cualquier causa; NN = neumonía neumocócica; NNP = neumonía neumocócica presuntiva; NB = neumonía bacteriémica; NAC = neumonía adquirida en comunidad

4.1.2.3. Valoración de riesgo de sesgo

La calidad metodológica de las 8 revisiones sistemáticas fue valorada mediante el instrumento AMSTAR (5) (Tabla 18). Todos los estudios muestran una calidad metodológica aceptable, excepto algunos fallos metodológicos que van desde menos “graves” como no proporcionar una lista completa de estudios incluidos y excluidos, hasta los más importantes que pueden afectar a la validez externa de la revisión como no realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva o no proporcionar un listado de los estudios incluidos ni evaluar la calidad de los mismos.

Aunque la herramienta AMSTAR no proporciona una puntuación global de cada estudio, podemos hacer una síntesis de la evaluación y concluir que la revisión de Falkenhorst et al. (18), Kraicer-Melamed et al. (24), Diao WQ et al. (26), Morbeley et al. (28) y Tin Tin et al. (23) tendrían una calidad metodológica buena, Schiffner-Rohe et al. (25) tendría una calidad media y las revisiones de Huss et al. (27) y Tromp et al. (29) las valoraríamos como de calidad limitada.

Tabla 18. Calidad de las revisiones sistemáticas: herramienta AMSTAR								
	Falkenhorst 2017	Kaicer- Melamed 2016	Schiffner- Rohe 2016	Diao WQ 2016	Moberley 2013	Huss A 2009	Tromp KM 2015	Tin Tin H 2017
¿El diseño se proporcionó a priori?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿La selección de estudios y extracción de datos se realizó por pares?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
¿Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí

Tabla 18. Calidad de las revisiones sistemáticas: herramienta AMSTAR

	Falkenhorst 2017	Kaicer- Melamed 2016	Schiffner- Rohe 2016	Diao WQ 2016	Moberley 2013	Huss A 2009	Tromp KM 2015	Tin Tin H 2017
¿El tipo de publicación (por ej.: literatura gris) se empleó como un criterio de inclusión?	No	No	No	No	No	No	No	si
¿Se proporcionó un listado de estudios (incluidos y excluidos)?	No	No	No	Sí	Sí	No	No	No
¿Se proporcionaron las características de los estudios incluidos?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Si	Sí
¿Se evaluó y documentó la calidad de la evidencia de los estudios incluidos?	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí
¿Se empleó de manera adecuada la calidad de la evidencia de los estudios incluidos en la formulación de conclusiones?	Sí	Sí	Sí	Sí	Si	Si	NA	Sí
¿Se emplearon métodos adecuados para el análisis agregado de los hallazgos de los estudios?	Sí	No	Sí	Si	Sí	Sí	No	Sí
¿Se valoró la probabilidad de sesgo de publicación?	No	Sí	No	No	Sí	No	No	Sí
¿Se declaró la existencia de conflicto de interés?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Si	Sí

4.1.2.4. Resultados sobre la seguridad

Los perfiles de seguridad de VNC10 y VNC13 han sido revisados por múltiples instituciones reguladoras nacionales durante los procesos de licenciamiento y el proceso de precalificación de la OMS (30,31). Ambos productos han acumulado extensos datos de vigilancia de seguridad posteriores a la comercialización y ambas vacunas tienen excelentes perfiles de seguridad. No hay ninguna cuestión que distinga un producto de otro desde el punto de vista de la seguridad (30).

4.1.3. Coste-efectividad

A continuación se sintetiza la evidencia sobre el coste-efectividad de las dos vacunas en dos apartados: primero se comentan las revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas publicadas y a continuación se analizan las evaluaciones económicas individuales que cumplieron los criterios de inclusión de este informe.

4.1.3.1. Revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas

Se identificaron 3 revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas de la vacuna antineumocócica (32-34), pero solamente una, Porchia et al., evalúa las dos vacunas disponibles, la VNC13 y la VNP23, siendo al mismo tiempo la más reciente (34). Se pueden ver las características y principales resultados de estas revisiones en la Tabla 19.

Como las dos revisiones más antiguas (32,33) están incluidas en la de Porchia et al., a continuación se comentan los resultados de la última mencionada (34). Los autores revisaron la literatura económica publicada hasta marzo 2016, aplicando criterios de inclusión más amplios que nuestro enfoque: los estudios incluidos tenían que evaluar al menos una de las vacunas de interés (VNC13, VNP23 o ambas), la población fue de cualquier edad adulta y de cualquier nivel de riesgo, y se incluyeron estudios económicos con cualquier medida de resultados, incluyendo estudios de costes y evaluaciones de impacto económico.

La revisión incluyó 9 estudios económicos sobre VNC13, 9 estudios sobre VNP23 y 13 estudios que incluyeron las dos vacunas.

Coste-efectividad de VNP23 vs. no vacunación

Todos los estudios con VNP23 encontraron la vacuna coste-efectiva para la población general de 60 años. En poblaciones de alto riesgo, la vacunación produjo ahorro de costes o resultó altamente coste-efectiva.

Sin embargo, los autores advierten posibles sesgos debido a la sobreestimación de la duración del efecto de la protección y la falta de análisis de efectos negativos de revacunación con VNP23.

Coste-efectividad de VNC13 vs. no vacunación

La vacunación en cohortes de mayores de 65 años resultó coste-efectiva o incluso ahorra costes. La estrategia de vacunar a los mayores de 65 años resultó más coste-efectiva que las estrategias combinadas, donde se vacunan los mayores y todos los sujetos con riesgo. Ninguna de las evaluaciones, salvo una (13), tenían disponibles los datos de efectividad de VNC13 del único ensayo clínico, CAPiTA, que se publicaron en 2015 (12).

Coste-efectividad de VNP23 vs. VNC13

Las trece evaluaciones económicas que comparan VNP23 y VNC13 difieren sustancialmente en algunos parámetros básicos, como la efectividad de las vacunas, lo que determina la conclusión de cada estudio. Debido a que los resultados de efectividad de VNC13 proveniente del ensayo CAPiTA no estaban disponibles, los autores hicieron diferentes supuestos, como asumir la misma efectividad de VNC13 como VNC7 o VNP23 o acudir a un panel de expertos. Por lo tanto, las conclusiones también difieren entre estudios. Dos estudios afirman que la opción con VNP23 es la más coste-efectiva (35,36), aunque la mayoría concluye que la VNC13 es económicamente favorable o incluso puede ahorrar costes.

Porchia et al. (34) concluyen que la vacunación antineumocócica en población mayor es coste-efectiva, pero se necesita mejor evidencia acerca de la efectividad, efectos indirectos y duración de la protección de ambas vacunas evaluadas. La VNP23 parece que tiene una duración de la protección limitada y posiblemente necesitará vacuna de recuerdo, que conlleva el riesgo de hipotonía-hiporrespuesta e incremento de costes. Por otro lado, tiene la ventaja sobre la VNC13 de incluir 10 serotipos más, lo que puede resultar en mejor protección sobre todo en países donde se produce un reemplazo de serotipos debido a la vacunación infantil con VNC13. Además, el precio de la VNP23 es bastante más económico que el de la VNC13. Por otro lado, la VNC13 ofrece una protección sin necesidad de dosis de recuerdo. Debemos tener en cuenta que casi todas las evaluaciones incluidas no contaban con los datos de efectividad de

VNC13 del ensayo CAPiTA (12) y que muchas de ellos fueran financiados por el fabricante de una de las vacunas.

Tabla 19. Revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas

Estudio	Fuentes Periodo de búsqueda	Vacuna evaluada	Nº estudios incluidos (por diseño)	Población	Perspectiva	Horizonte temporal	Conclusiones de los autores	Financiación
Ogilvie 2009 (32)	PubMed, Embase, Cochrane reviews, AHRQ Evidence and Center for Reviews and Disseminati on Hasta 2007	VNP23 frente a no vacunar	3 EE: Modelo Markov 6 EE: Modelo de cohortes 1 EE: Árbol de decisiones 1 EE: Estimación retrospectiva	8 EE: ≥ 65 1 EE: todas las edades 1 EE: ≥50 1 EE: 50-64	10 EE: SNS 1 EE: Sociedad	7 EE: toda la vida 2 EE: 5 años 1 EE: 10 años 1 EE: NI	La mayoría de estos estudios informa que la vacuna VNP23 para mayores de 65 años es coste-efectiva en prevención de ENI (menos de USD 50.000 por AVG o por AVAC) y en algunos casos es dominante (más efectiva y más barata) frente a la estrategia de no vacunar.	NI
Dirmesropia n 2015 (33)	Medline, Embase, Compendex , World textile indez, Fluidez, Geobase y Biobase Hasta marzo 2014	VNC13 frente a no vacunar	8 EE: Modelo Marcov 1 EE: Árbol de decisiones 1 EE: Modelo Dinámico	2 EE: ≥50 8 EE: ≥65	4 EE: Sociedad 2 EE: Proveedor de servicios sociales y sanitarios 4 EE: SNS	5 EE: toda la vida 4 EE: 5 años 1 EE: 15 años	9 de 10 EE encontraron que VNC13 fue coste-efectiva en adultos y/o ancianos. Estos resultados se basaron en supuestos claves y no siempre informados por pruebas sólidas. Los resultados del ensayo CAPITA ofrecen la posibilidad de parametrizar futuras EE con datos empíricos. La cobertura puede ser diferente a la de los Países Bajos.	Pfizer, Merck, Wyeth Pharmaceutical

Tabla 20. Revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas

Estudio	Fuentes Período de búsqueda	Vacuna evaluada	N° estudios incluidos (por diseño)	Población	Perspectiva	Horizonte temporal	Conclusiones de los autores	Financiación
Porchia 2017 (34)	Pubmed, Embase, Scopus, HAT y NHS EED Hasta marzo 2016	VNP23 frente VNC13 y frente a no vacunar	11 EE: Modelo Markov 1 EE: Modelo de cohortes estáticos 1 EE: Modelo Probabilístico	6 EE: ≥50 1 EE: >60 1 EE: ≥19 1 EE: 19-64 4 EE: ≥65	5 EE: Sociedad 1 EE: Tercer pagador 3 EE: Proveedor de servicios sociales y sanitarios 2 EE: SNS 2 EE: Pagador	5 EE: toda la vida 2 EE: 15 años 4 EE: 5 años 1 EE: 100 años 1 EE: 50 años 1 EE: 1,3 y 5 años	Todas las revisiones confirman la ventaja económica de la vacunación antineumocócica en adultos y ancianos. Aunque la vacuna con VNP23 se ha comprobado que es rentable, se deben considerar más pruebas científicas en el proceso de decisión antes de la implementación. La vacunación con VNC13 también se considera coste-efectiva, aunque los estudios económicos deben actualizarse con los últimos datos de eficacia disponibles.	Independiente

EE: evaluación económica; SNS: sistema nacional de salud; ENI: enfermedad neumocócica invasiva; NI: no informa; AVG: año de vida ganado; AVAC: año de vida ajustado por calidad.

4.1.3.2. Evaluaciones económicas

Para evaluar la eficiencia de la vacunación antineumocócica en adultos, se buscaron evaluaciones económicas completas que calcularan la ratio coste-efectividad incremental (RCEI) de la VNC13 en comparación con la estrategia de no vacunar o vacunar con la vacuna polisacárida VNP23 en adultos mayores. Debido a que el umbral de 60 años no se ha usado comúnmente por los estudios, incluimos también estudios con la población de 65 años. En ocasiones, algunas de las evaluaciones incluidas analizan poblaciones de otras edades (50 o 75 años) como una de las estrategias evaluadas.

Se incluyeron 9 evaluaciones económicas que evaluaron la VNC13 como una de las estrategias consideradas: Rozenbaum 2010 (37), Smith 2012 (38), Boccalini 2013 (39), Smith 2013 (40) Jiang 2014 (35), Mangen 2015 (13), Hoshi 2015 (41), van Hoek 2016 (19) y Stoecker 2016 (42). Los dos últimos estudios no están incluidos en la revisión de Porchia (34) por ser publicados después de la finalización de su búsqueda. Las principales características y resultados se pueden ver en Tabla 21 y Tabla 22.

Tres de los estudios están realizados en EEUU, uno en Japón y el resto en Europa: dos en Reino Unido, dos en Holanda y uno en Italia. Para valorar la transferibilidad de los resultados al contexto español, es especialmente importante tener en cuenta la situación vacunal del país donde se realiza el análisis, es decir, los programas existentes de vacunación antineumocócica tanto en adultos como en niños, ya que todas estas circunstancias influyen en los efectos indirectos en forma de reemplazos de ciertos serotipos y la inmunidad comunitaria. La situación vacunal más parecida a la española sería la del Reino Unido, donde la población infantil se vacunó con VNC7 entre 2006 y 2009 y a partir de 2010 se utiliza VNC13. Los adultos mayores de 65 años están vacunados con VNP23. Una situación parecida se observa en EEUU, donde además de mayores de 65 años se vacuna la población de alto riesgo de ENI entre 50 y 64 años. Por el contrario, en Holanda la situación es diferente: la población infantil se vacunaba con VNC7 entre 2006 y 2010 y a partir de 2011 está vacunada con VNC10. La población adulta no se vacuna universalmente. Como el único ensayo clínico con VNC13 (12) ha sido realizado en Holanda, hay que tener cuidado en utilizar sus resultados en países con la situación vacunal distinta a Holanda. Debido a la fecha de realización, solamente tres de las evaluaciones incluidas cuentan con los datos de efectividad de VNC13 del ensayo clínico CAPITA (13,19,42).

Todas las evaluaciones incluidas utilizaron un modelo estático (cadenas de Markov o árbol de decisiones), que tiene sus limitaciones a

la hora de incorporar los contactos que se producen entre los individuos susceptibles y los infectivos. Otra alternativa teórica son los modelos dinámicos basados en ecuaciones diferenciales que permiten captar el efecto indirecto asociado a la disminución del número de contactos entre susceptibles e infectivos (43). Por la complejidad metodológica son escasas las evaluaciones económicas que se basan en modelos dinámicos. A pesar de utilizar un modelo estático, todos los estudios, salvo dos (39,41), incorporaron de alguna manera los efectos indirectos de la vacunación infantil en forma de reemplazo de serotipos incluidos en las vacunas y cambios en la incidencia de neumonías en la población de adultos mayores (Tabla 21).

Estudios financiados por la industria

Cuatro de los nueve estudios cuentan con alguna forma de financiación por parte de la industria: tres estudios del fabricante de VNC13 (Pfizer y previamente Wyeth Pharmaceuticals) (13,37,39) y uno del fabricante de VNP23 (Sanofi) (35). Las conclusiones de estos estudios están acorde con su financiador: los primeros tres, Boccalini et al, Mangen et al. y Rozenbaum et al., encuentran coste-efectiva la estrategia de la vacunación con VNC13 en comparación con la de no vacunar (13,37,39) o con la estrategia de combinar VNC13 con VNP23 (39), mientras que el último estudio de Jiang et al. (35) encuentra coste-efectiva la estrategia de vacunar con VNP23 en comparación con no vacunar y dominante en comparación con VNC13, a pesar del descenso de la incidencia de ENI por la vacunación infantil. De estos estudios, solo el de Mangen et al. (13) pudo contar con los resultados de CAPiTA, que estimó la RCEI de la estrategia de vacunar con VNC13 a los individuos entre 65 y 74 años en Holanda en 8.650 €/AVAC, incluyendo individuos con alto y medio riesgo de ENI. Para la población de riesgo bajo, la ratio asciende a 50.184 €/AVAC, por lo que los resultados están influidos por la ratio favorable en grupos de alto y medio riesgo (Tabla 22).

Estudios independientes

De los 5 estudios no financiados por la industria, dos estudios del mismo grupo de autores (38,40), realizados en EEUU, no pudieron contar con los resultados de CAPiTA y para determinar la efectividad de la VNC13 y VNP23 utilizaron un panel de expertos con la técnica Delphi. Las dos publicaciones utilizan el mismo modelo económico pero analizan diferentes escenarios, combinando las dos vacunas, las edades y el número de dosis. La estrategia con la RCEI más favorable fue la de vacunar con una sola dosis de VNC13 a sujetos de 65 años (11.300 USD/AVAC en comparación con no vacunar) (40). Al comparar la

estrategia de vacunar con VNC13 a los 65 años con la estrategia de vacunar con VNP23 a los 65 años, la RCEI fue estimada en 28.900 USD/AVAC (38). Las estrategias que combinaban VNP23 con VNC13 no resultaron coste-efectivas (38,40). La transferibilidad al contexto español es difícil debido a la poca transparencia sobre las estimaciones de efectividad y la valoración de costes incluidos.

Otro estudio, realizado en Japón por Hoshi et al. (41), evalúa la estrategia de poner la vacuna VNC13 a la disposición del médico como una alternativa de vacunación antineumocócica aparte de la VNP23. Los autores estimaron la RCEI de esta estrategia comparada con la práctica habitual (VNP23 cada 5 años a partir de los 65 años) en 3.436 USD/AVAC, independientemente de la proporción del uso de una u otra vacuna. Sin embargo, no incluyen en el análisis ningún efecto indirecto y los resultados son difícilmente trasferibles a España por la estrategia del comparador.

Los dos estudios más recientes de Stoecker et al. y van Hoek et al. (19,42) evalúan escenarios muy parecidos - VNC13 añadido a VNP23 a los 65 años comparado con VNP23.

Stoecker et al. (42) realizan un modelo probabilístico para seguir una cohorte hipotética de 3 – 4,5 millones estadounidenses de diferentes edades (50, 60 y 65 años) a lo largo de su vida y analizan varias estrategias para comparar (VNC13 a los 50 o 60 años añadido al VNP23 a los 65 y reemplazo de VNP23 por VNC13 a los 65 años, aparte de la estrategia mencionada anteriormente). Las fuentes de datos de incidencias fueron la base de datos nacional del Centers for Disease Control and Prevention (CDC) – Active Bacterial Core Surveillance (incidencia de ENI) y dos estudios observacionales (incidencia de NNN) (44,45) y las fuentes de efectividad de las vacunas era CAPiTA para VNC13 (12) y una revisión sistemática para VNP23 (27). La cobertura vacunal de la población > 65 años fue de 59,9% y la duración del efecto de ambas vacunas fue de 15 años, aunque disminuyendo de maneras diferentes. La RCEI de la estrategia de añadir VNC13 a VNP23 a los 65 años fue estimada en 62.065 USD/AVAC, pero al añadir más efecto indirecto de la vacunación infantil (6 años adicionales), la ratio se dispara a 272.621 USD/AVAC. La más favorable fue la RCEI de un reemplazo de VNP23 por VNC13 a los 65 años – 46.396 USD/AVAC. Las otras opciones con edades menores resultaron en ratios muy elevados. Los autores no comentan, si estas ratios son aceptables, es decir por debajo del umbral de coste-efectividad, que en EEUU no está oficialmente establecido, aunque otros autores hablan del umbral de 20.000 USD/AVAC para un resultado altamente coste-efectivo y de 100.000 USD/AVAC para moderadamente coste-efectivo (38). Los

resultados son sensibles al precio unitario de VNC13 (para el análisis utilizan 85 USD + 17 USD de administración y 23 USD por desplazamientos). Debido a la incertidumbre sobre los efectos indirectos, los autores recomiendan re-evaluar estos resultados en 2018.

Van Hoek et al (19) realizaron un modelo de cohortes estático para evaluar la estrategia de añadir VNC13 a VNP23 en comparación con solamente VNP23 en una cohorte de 442.435 individuos de 65 años. La cohorte incluyó personas con comorbilidades para que se parezca lo más posible a la población del ensayo de CAPiTA. Los datos de incidencias fueron cogidos de dos estudios observacionales del Reino Unido (46,47) y los datos de la efectividad de VNC13 de CAPiTA (12). Los autores no aplican eficacia para la vacuna con VNP23 que se encuentra en ambas estrategias evaluadas. La cobertura vacunal fue de 69% para ambos escenarios y la duración del efecto de VNC13 fue constante durante 9 años y después disminuyendo cada 5 años (este dato proviene de un informe no publicado realizado por el fabricante). Los autores estiman la RCEI de la estrategia de añadir VNC13 a VNP23 a los 65 años en 257.771 GBP/AVAC, lo que queda muy por encima del umbral de coste-efectividad aceptado en el Reino Unido (20.000 GBP/AVAC). Los autores afirman que, para obtener una ratio por debajo del umbral, el precio de la vacuna tendría que ser negativo.

Estos dos estudios más recientes, de van Hoek et al. y Stoecker et al. (19,42) están realizados en países con una situación vacunal parecida a la de España, es decir, la población infantil vacunada desde 2010 con VNC13 y los mayores de 65 vacunados con VNP23. Las dos limitaciones más grandes residen en (a) la utilización de datos de efectividad de VNC13 provenientes de un ensayo realizado en Holanda, un país con la situación vacunal distinta, y (b) la incertidumbre sobre los efectos indirectos de la vacunación infantil.

Tabla 21. Características de las evaluaciones económicas incluidas

Estudio Año País	Diseño / Perspecti va / Horizont e temporal	Financia ción	Estrategias comparadas	Población	Cobertura a vacunal	Fuentes de datos epidemiológicos	Fuentes de efectividad / eficacia y utilidades	Duración del efecto	Efectos indirectos incluidos en el análisis
Rozenbaum 2010 (37) Holanda	Árbol de decisiones Sociedad Toda la vida	Wyeth Pharmaceuticals	VNC13 (1 dosis) Comparador: no vacunar	≥65 años Cohorte hipotética de 155.000 individuos, incluidos los de alto riesgo (con VIH, leucemia o historia de esplenectomía)	65% en población con bajo riesgo; 83% alto riesgo	Incendencia de ENI: lit. (Jansen 2009); Hospitalizaciones y visitas por NB no invasiva: lit. (Jansen 2009), estadísticas nacionales	Efectividad: lit. (asume la misma que para VNP23 - caso base 60%) AVAC: lit. (Sisk 2003), estimaciones (NAC no rebajó AVACs)	5 años	Escenario A: no; Escenario B: La vacunación de niños con VNC7 incrementa la incidencia de serotipos no incluidos en VNC7 (con bajada correspondiente de serotipos incluidos en VNC7) + la VNC13 reduce al 50% el reemplazamiento de serotipos + se incrementan los serotipos no incluidos en VNC13.
Smith 2012 (38) EEUU	Modelo Markov Sociedad Toda la vida	Pública (National Institute of Allergy and Infectious Diseases); 2 de los autores	A) VNP23 a los 65 años; B) VNC13 a los 65 años; C) VNC13 a los 50 y VNP23 a los 65; D) VNC13 a los 50 y 65;	≥50 años, todo tipo de riesgo. Los inmunocomprom etidos analizados por separado.	60,1%; 33,9% para riesgo alto.	Incendencia ENI: CDC Active Bacterial Core surveillance; Incendencia NNN: estadísticas nacionales, supuestos	Efectividad de VNP23 y VNC13: panel de expertos (Delphi); utilidades: lit. (Sisk 2003)	VNC13: mínimo 15 años; VNP23: mínimo 10 años.	Disminución de la incidencia de ENI y cambios de la distribución de serotipos.

Tabla 21. Características de las evaluaciones económicas incluidas

Estudio Año País	Diseño / Perspecti va / Horizont e temporal	Financia ción	Estrategias comparadas	Población	Cobertur a vacunal	Fuentes de datos epidemiológi cos	Fuentes de efectividad / eficacia y utilidades	Duración del efecto	Efectos indirectos incluidos en el análisis
		pagados por Merck en otro proyecto.	E) VNC13 a los 50 y 65 + VNP23 a los 75. Comparador: No vacunar						
Smith 2013 (40) EEUU	Modelo Markov Sociedad Toda la vida	NI	Vacunación con VNP23, VNC13 o en combinación, con 1-3 dosis a diferentes edades (15 estrategias para cohorte de 65 años, 7 estrategias para 75 años. Comparador: No vacunar	65 o 75 años, cohortes parecidas a la población general de EEUU (incluidos los grupos de riesgo de ENI)	NI	Incidencia ENI: CDC Active Bacterial Core surveillance; Incidencia NNN: estadísticas nacionales, supuestos	Efectividad de VNP23 y VNC13: panel de expertos (Delphi)	VNC13: mínimo 15 años; VNP23: mínimo 10 años.	Disminución de la incidencia de ENI y cambios de la distribución de serotipos.
Boccalini 2013 (39) Italia	Modelo poblaciona l SNS 5 años	Pfizer Italia	A) VNC13 en 1, 2 o 3 dosis (65 - 70 - 75 años) B) VNP23 un año tras cada dosis de VNC13. Comparador: No vacunar	≥65 años	VNC13: 60% (igual que de gripe); VNP23: 50% (suposición)	Incidencias: lit. (Viegi 2006, Merito 2007)	Efectividad: lit. (Schito 2001, Black 2000 y 2002 - VNC7); AVAC: lit. (Sisk 2003, Smith 2012)	5 años	No se tuvieron en cuenta, ya que la vacunación infantil con VNC13 era muy reciente y no uniformemente aplicada.

Tabla 21. Características de las evaluaciones económicas incluidas

Estudio Año País	Diseño / Perspecti va / Horizont e temporal	Financia ción	Estrategias comparadas	Población	Cobertur a vacunal	Fuentes de datos epidemiológi cos	Fuentes de efectividad / eficacia y utilidades	Duración del efecto	Efectos indirectos incluidos en el análisis
Jiang 2014 (35) Reino Unido	Modelo Markov SNS Toda la vida	Sanofi Pasteur MSD, Amaris	A) VNP23 (1 dosis + refuerzo en 3,4%); B) VNC13 (1 dosis); Comparador: No vacunar	≥65 años; Personas con riesgo de adquirir ENI ≥18 años. Cohorte hipotética de 519.152 personas (1 % de población en RU): 34,4% con riesgo de cualquier edad, 71,5% ≥65 años.	NI	Incidencias ENI, NNN: lit. Mortalidad, hospitalizaciones: British Thoracic Society. Probabilidad de meningitis y sus secuelas: lit. (Jit 2010).	Efectividad de VNP23: ENI - meta-análisis de Cochrane (Moberley 2013), NNN - estudio de cohorte en España (Vila- Corcoles 2006); Efectividad de VNC13: asumida la misma que VNP23 frente a serotipos incluidos. AVAC: lit. (Sisk 2003)	8 años; a partir del primer año disminuye.	Disminución de la incidencia de ENI causada por los serotipos incluidos en VNC7; Aumento de incidencia de ENI causada por los serotipos no incluidos en VNC7.
Mangen 2015 (13) Holanda	Modelo Markov Sociedad Toda la vida	Pfizer	VNC13 (una dosis); Comparador: No vacunar	65-74 años (caso base); otros subgrupos por edad (18-49, 50- 64, 75-84, ≥85); Incluye todo tipo de riesgo (alto, medio, bajo).	Riesgo bajo: 63,9%; Riesgo medio/alto: 81,5%. (similar al programa de gripe)	Incidencia ENI: datos de vigilancia epidemiológica nacional; incidencia NAC: un ECA (NAC-START), datos de vigilancia epidemiológica, CAPITA para la ratio de	Efectividad de VNC13 para riesgo bajo y medio en ENI y NAC hospitalizado: CAPITA. Para riesgo alto: asume una disminución parecida a la observada en niños con VIH.	5 años; disminución de 5%/año durante años 6-10, disminución de 10%/año durante años 11-15.	Efectos indirectos sobre serotipos incluidos en VNC7 reflejados en las ratios de incidencia. Efectos indirectos de la VNC10 en niños no incluidos en el análisis del caso.

Tabla 21. Características de las evaluaciones económicas incluidas

Estudio Año País	Diseño / Perspecti va / Horizont e temporal	Financia ción	Estrategias comparadas	Población	Cobertur a vacunal	Fuentes de datos epidemiológi cos	Fuentes de efectividad / eficacia y utilidades	Duración del efecto	Efectos indirectos incluidos en el análisis
						fatalidad de NAC.	AVAC: lit. (Rozenbaum 2012 y CAPITA).		
Hoshi 2015 (41) Japón	Modelo Markov Pagador 15 años	Pública Ministerio de sanidad y Ministerio de educación	A) 65-80 años, una dosis de VNP23; B) ≥65 años, una dosis de VNP23; C) VNC13 añadida a la lista de vacunas disponibles; Comparador: VNP23 cada 5 años a partir de 65 (práctica habitual).	≥65 años	50,4% (igual que de gripe)	Datos de vigilancia epidemiológica nacional, literatura.	Efectividad de VNP23: meta- análisis de Cochrane (Moberley 2013); Efectividad de VNC13: CAPITA; AVAC: lit. (Smith 2012)	VNC13: mínimo 15 años; VNP23: mínimo 10 años.	No incluidos en el análisis.
van Hoek 2016 (19) Reino Unido (Inglaterra)	Modelo de cohortes estático SNS Toda la vida	Pública (National Institute for Health Research, Health Protection Research Unit	VNC13 añadido a VNP23; Comparador: VNP23 (práctica habitual).	65 años, inmunocompeten tes (incluidos pacientes con comorbilidades como diabetes, asma, esplenectomía, enfermedades de	69%	Incidencia de ENI: lit. (Waight 2015); Incidencia de NAC: lit. (Rodrigo 2015).	Efectividad VNC13: CAPITA - 75% contra ENI y 45,6% contra NAC (ambos por serotipos de VNC13). Efectividad VNP23: NI	9 años; después disminuye cada 5 años hasta constante desde el año 20. VNP23: NI	Se toma en cuenta: - El "equilibrio post- vacunal" para ENI de serotipos incluidos en VNC7 y los 6 adicionales en VNC13. - La incidencia de NAC por serotipos

Tabla 21. Características de las evaluaciones económicas incluidas

Estudio Año País	Diseño / Perspecti va / Horizont e temporal	Financia ción	Estrategias comparadas	Población	Cobertur a vacunal	Fuentes de datos epidemiológi cos	Fuentes de efectividad / eficacia y utilidades	Duración del efecto	Efectos indirectos incluidos en el análisis
				corazón, hígado o pulmón) = población de CAPiTA. 55% sin riesgo. Cohorte hipotética de 442.435 individuos de 65 años.			AVAC: lit. (Rozenbaum 2012)		incluidos en VNC13 seguirá la tendencia descendente similar a ENI.
Stoecker 2016 (42) EEUU	Modelo probabilístico con árbol de decisiones	Pública: CDC	A) VNC13 añadida a la VNP23 a los 65 años; B) VNC13 a los 50 + VNP23 a los 65; C) VNC13 a los 60 + VNP23 a los 65; D) Reemplazo de VNP23 con VNC13 a los 65 años. Comparador: VNP23 a los 65 años y alto riesgo 50-64 años.	50 + Cohortes hipotéticas: 4.494.482 personas de 50 años, 3.862.796 personas de 60 años, 3.391.067 personas de 65 años (situación del 2013). De ahí se quitaron los inmunocomprometidos (reciben VNC13 desde 2012). Subgrupo de alto riesgo.	Población ≥65: 59,9%; Población de alto riesgo de 50-64 años: 20%.	Cobertura: Encuesta nacional de salud (2012); Incidencia ENI: CDC Active Bacterial Core surveillance; Incidencia NNN: lit.	Efectividad de VNC13 frente INE y NNN: CAPiTA. Efectividad de VNP23: RS (Huss 2009). AVAC: literatura (Melagaro 2004, Sisk 1986), datos del registro ABC.	VNC13: entre 50 y 65 años no disminuye, después cada 5 años de un 10%. VNP23: 15 años: primeros 5 años disminuye al 50%, otros 5 años al 30% y otros 5 años hasta 0%.	Cambios en serotipos a los 6 años.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention, USA; lit: literature; ENI: enfermedad neumocócica invasiva; NNN: neumonía neumocócica no bacteriémica; NAC: neumonía adquirida en comunidad.

Tabla 22. Resultados de las evaluaciones económicas incluidas

Estudio Año País	Estrategias comparadas	Costes incluidos / Moneda año ref.	Descuen to costes y efectos	Coste unitario de la vacuna	Umbral CE	Resultados de coste-efectividad	Análisis de sensibilidad	Conclusiones de los autores
Rozenbaum 2010 (37) 2010 Holanda	VNC13 (1 dosis) Comparador: no vacunar	Costes directos: hospitaliza ciones, visitas en AP, tto. antimicrobi ano (7 días) Costes indirectos - pérdidas de productivid ad por ENI (sólo 6% de la población es activa) EUR 2008	Costes: 4% Efectos: 1,5%	50€ / dosis (coste de administració n incluido)	50.000 €	Para la población total (incluidos los de riesgo alto) Escenario A: 8.505 €/AVG; 14.416 €/AVAC. Escenario B: 18.432 €/AVG; 31.055 €/AVAC.	Determinístico: Dosis de recuerdo a 1 año y a 10 años Duración de la protección (2 ó 10 años) Inclusión de secuelas de meningitis Ratios de hospitalización y visitas médicas Descuento (0 ó 3,5% costes y beneficios) Efectos indirectos (escenarios A y B)	La vacunación con VNC13 puede ser considerada coste- efectiva tanto para la población total como para los de riesgo alto desde la perspectiva de la sociedad en Holanda.
Smith 2012 (38) EEUU	A) VNP23 a los 65 años; B) VNC13 a los 65 años; C) VNC13 a los 50 y VNP23 a los 65; D) VNC13 a los 50 y 65; E) VNC13 a los 50 y 65 +	NI USD 2006	3% ambos	VNC13: 128 USD / dosis; VNP23: 43 USD (coste de administració n incluido)	20.000 - 100.000 USD	Estrategia A comparada con no vacunar: 34.600 USD/AVAC; Estrategia B comparada con A: 28.900 USD/AVAC; Estrategia C: dominada; Estrategia D comparada con B: 45,100 USD/AVAC;	Determinístico: Sin efectividad de VNC13 frente a NNN: estrategia A (sólo VNP23) 34.600 USD/AVAC y todas las estrategias con VNC13 dominadas. Mayor efecto indirecto: estrategia B 38.400 USD/AVAC; D 51.000 USD/AVAC. Mayor descenso de serotipos incluidos en la vacuna: estrategia A 38.900 USD/AVAC; B dominada; C 106.000 USD/AVAC.	La vacunación con VNC13 podría prevenir más casos de enfermedad neumocócica y ser económicamente favorable, en comparación con VNP23. La conclusión es sensible a los supuestos sobre la efectividad de VNC13

Tabla 22. Resultados de las evaluaciones económicas incluidas

Estudio Año País	Estrategias comparadas	Costes incluidos / Moneda año ref.	Descuen to costes y efectos	Coste unitario de la vacuna	Umbral CE	Resultados de coste-efectividad	Análisis de sensibilidad	Conclusiones de los autores
	VNP23 a los 75. Comparador: No vacunar					Estrategia E: 496.000 USD/AVAC. Estrategia D: 46.396 USD/AVAC.		frente a NNN, la efectividad de VNP23 frente INE y NNN y los efectos indirectos.
Smith 2013 (40) EEUU	Vacunación con VNP23, VNC13 o en combinación, con 1-3 dosis a diferentes edades (15 estrategias para cohorte de 65 años, 7 estrategias para 75 años. Comparador: No vacunar	NI USD 2006	3% ambos	VNC13: 128 USD / dosis; VNP23: 43 USD (coste de administración incluido)	20.000 USD	Estrategia 1 dosis VNC13 a los 65 años (no VNP23): 11.300 USD/AVAC (=estrategia más coste-efectiva para caso base); Estrategia 1 dosis VNP23 a los 65 años (no VNC13): 98.600 USD/AVAC (=estrategia más coste-efectiva para el peor escenario - peores estimaciones de efectividad) Estrategias que combinan VNP23 y VNC13 no resultaron coste-efectivas o fueron dominadas.	Determinístico: Resultados sensibles a cambios en efectividad de las vacunas y costes de la VNC13. Probabilístico: una dosis de VNC13 a los 65 años está aceptable con el umbral entre 20.000 y 80.000 USD/AVAC. Si se considera una vacunación previa, RCEI crece de 79% (1 dosis VNC13 a los 65). El efecto indirecto (herd effect) sobre incidencia de INE no cambió la RCEI favorable (1 dosis VNC13 a los 65); sobre la distribución de serotipos cambió la RCEI de todas las estrategias a ser no coste-efectiva.	La vacunación con VNC13 podría prevenir más casos de enfermedad neumocócica y ser económicamente favorable, en comparación con VNP23. Se debería esperar los resultados de efectividad de VNC13 y efectos indirectos para tomar decisiones.
Boccalini 2013 (39) Italia	A) VNC13 en 1, 2 o 3 dosis (65 - 70 - 75 años) B) VNP23 un año tras cada	Costes directos sanitarios EUR 2009	Costes: 3% Efectos: 0%	VNC13: 42,50€ / dosis; VNP23: 16€ / dosis	50.000 €	VNC13 en 1, 2 o 3 dosis: A1: 16.987 €/AVAC; A2: 19.289 €/AVAC; A3: 22.109 €/AVAC.	Determinístico (no resultó en cambios significativos): Incidencia de NAC (de 39,8% a 24,3%); Cobertura vacunal (VNC13 50%;	La estrategia de la vacunación con VNC13 de mayores está económicamente justificada desde la

Tabla 22. Resultados de las evaluaciones económicas incluidas

Estudio Año País	Estrategias comparadas	Costes incluidos / Moneda año ref.	Descuen to costes y efectos	Coste unitario de la vacuna	Umbral CE	Resultados de coste-efectividad	Análisis de sensibilidad	Conclusiones de los autores
	dosis de VNC13. Comparador: No vacunar					VNC13 + VNP23 en 1, 2 o 3 dosis: B1: 21.493 €/AVAC; B2: 24.443 €/AVAC; B3: 27.866 €/AVAC;	VNP23 30%); Efectos indirectos parciales de la inmunización infantil: reducción de incidencias de NAC, MN y NNB de 10%; reducción de efectividad de 10%; Administración a través del médico de familia (de 25% a 50% --> implica más coste por incentivos)	perspectiva del SNS en los primeros 5 años. Se pueden esperar más beneficios en los siguientes años gracias a casos de EN evitados.
Jiang 2014 (35) Reino Unido	A) VNP23 (1 dosis + refuerzo en 3,4%); B) VNC13 (1 dosis); Comparador: No vacunar	Costes directos sanitarios GBP 2011	3,5% ambos	VNP23: 8,32 GBP/dosis; VNC13: 49,10 GBP/dosis. Administración: 6,92 GBP.	20.000 GBP	VNP23 vs. no vacunar: 8.413 GBP/AVAC; VNP23 vs. PVC13: dominante.	Determinístico: Ningún cambio de parámetro alteró el coste-efectividad favorable para VNP23, salvo la efectividad más baja frente a ENI (74%→50%) y NNN (39%→0%) a la vez: 21.398 GBP/AVAC. Probabilístico: VNP23 tuvo la probabilidad de 99,8% de ser coste- efectivo (estar por debajo del umbral 20.000 GBP).	La vacunación de mayores y adultos en riesgo con VNP23 sigue siendo coste-efectiva a pesar del descenso de la incidencia de ENI debido a la vacunación infantil.
Mangen 2015 (13) Holanda	VNC13 (una dosis); Comparador: No vacunar	Costes directos sanitarios y no sanitarios, pérdidas de productividad (para <65 años) EUR 2012	Costes: 4% Efectos: 1,5%	VNC13: 79,19 €/dosis. Incluye la administración (10,63€)	35.300 EUR (= product o interno bruto)	8.650 €/AVAC (IC95% 5.750- 17.100); 7.650 €/AVG (IC95% 5.300-12.450).	Determinístico: RCEI sensible a precio de la vacuna, duración de la efectividad, efectividad en el grupo de alto riesgo, efectividad frente a ENI y la ratio de fatalidad; aun así RCEI se mantuvo coste-efectivo. Efecto indirecto añadido no cambia los resultados favorables. Estrategias: Más favorable para alto riesgo 65-74 años (ahorra costes); para riesgo bajo 65-74 años RCEI 50.184 €/AVAC; para riesgo medio/alto 65-74 años RCEI 2.872 €/AVAC.	La vacunación con VNC13 de individuos de 65-74 años en Holanda se puede considerar altamente coste- efectiva. Los resultados están influidos sobre todo por la ratio coste- efectividad favorable en grupos de alto y medio riesgo.

Tabla 22. Resultados de las evaluaciones económicas incluidas

Estudio Año País	Estrategias comparadas	Costes incluidos / Moneda año ref.	Descuen to costes y efectos	Coste unitario de la vacuna	Umbral CE	Resultados de coste-efectividad	Análisis de sensibilidad	Conclusiones de los autores
							Probabilístico: Todas las estrategias, excepto bajo riesgo 65-74 años, tienen la probabilidad de 100% para estar por debajo del umbral.	
Hoshi 2015 (41) Japón	A) 65-80 años, una dosis de VNP23; B) ≥65 años, una dosis de VNP23; C) VNC13 añadida a la lista de vacunas disponibles; Comparador: VNP23 cada 5 años a partir de 65 (práctica habitual).	Costes directos sanitarios USD ¿año de referencia?	3% ambos	VNP23: 74 USD; VNC13: 98 USD. Incluye la administración	50.000 USD	Solo VNP23: Estrategia A: menos costosa y menos efectiva que el comparador; Estrategia B: 45.682 USD/AVAC. VNC13 disponible para elegir: 3.436 USD/AVAC, independientemente de la proporción entre VNC13 y VNP23.	Determinístico: Estrategia B (VNP23 para ≥ 65) sensible a cambios de coste de la vacuna, incidencia de ENI, efectividad de VNP23 frente a ENI y % de serotipos causantes de ENI. Estrategia VNC13 vs. VNP23: coste de las vacunas. Probabilístico: Estrategia B tiene la probabilidad de 61,5% de estar por debajo del umbral (50.000 USD/AVAC).	Cambiar la estrategia actual a la vacunación de mayores de 65 en Japón con una dosis de VNP23 o incluir VNC13 para elegir, es coste-efectivo. Se necesita análisis de impacto presupuestario.
van Hoek 2016 (19) Reino Unido (Inglaterra)	VNC13 añadido a VNP23; Comparador: VNP23 (práctica habitual).	Costes directos: hospitalizaciones por ENI y NAC, administración de la vacuna GBP 2014	3,5% ambos	49,10 GBP/dosis	20.000 GBP	257.771 GBP/AVAC	RCEI muy sensible a cambios de: tasa de letalidad (case fatality rate), incidencia de ENI proyectada, duración de la protección. Para obtener una RCEI por debajo del umbral (20 mil), el precio de la vacuna tendría que ser negativo (-2,83 GBP). Asumiendo que la incidencia de ENI y NAC por serotipos de VNC13 no disminuye tras el 1er año, la RCEI sería 145.146 GBP/AVAC y el precio máximo de la dosis 0,79 GBP.	A pesar de la eficacia de la VNC13 en mayores de 65 años inmunocompetentes, el programa no es coste-efectivo debido al efecto indirecto de la vacunación infantil con VNC13.

Tabla 22. Resultados de las evaluaciones económicas incluidas

Estudio Año País	Estrategias comparadas	Costes incluidos / Moneda año ref.	Descuen to costes y efectos	Coste unitario de la vacuna	Umbral CE	Resultados de coste-efectividad	Análisis de sensibilidad	Conclusiones de los autores
Stoecker 2016 (42) EEUU	A) VNC13 añadida a la VNP23 a los 65 años; B) VNC13 a los 50 + VNP23 a los 65; C) VNC13 a los 60 + VNP23 a los 65; D) Reemplazo de VNP23 con VNC13 a los 65 años. Comparador: VNP23 a los 65 años y alto riesgo 50-64 años.	Costes de hospitaliza ción y de visitas médicas USD 2013	3% ambos	VNC13: 85,189 USD Administraci ón: 17 USD, desplazamie nto: 23 USD.	NI	Estrategia A: 62.065 USD/AVAC; Estrategia B: 333.200 USD/AVAC; Estrategia C: 238.227 USD/AVAC; Estrategia D: 46.396 USD/AVAC.	Efecto indirecto de la vacunación infantil durante 6 años adicionales: RCEI para la estrategia D 272.621 USD/AVAC. Análisis unilateral: RCEI sensible al precio de VNC13.	Las estrategias de añadir VNC13 a VNP23 a los 65 años y de reemplazar VNP23 por VNC13 a los 65 años tienen las ratios de coste-efectividad más favorables que estrategias con menores edades.

ENI: enfermedad neumocócica invasiva; NNN: neumonía neumocócica no bacteriémica; NAC: neumonía adquirida en comunidad; RCEI: ratio coste-efectividad incremental; AVAC: años de vida ajustados por calidad; AVG: año de vida ganado; GBP: libra esterlina; USD: dólar estadounidense; NI: no informa.

4.1.3.3. Calidad metodológica de las evaluaciones económicas

Todas las evaluaciones económicas incluidas intentaron reflejar hasta cierto punto la realidad de la situación vacunal en su respectivo país y proyectar los efectos y costes en el futuro. Estas proyecciones son especialmente complejas en el caso de la inmunización, porque deben incluir factores como el reemplazo de serotipos o efecto rebaño, que además cambian a lo largo del tiempo. Por todo eso, los parámetros que alimentan los modelos evaluados varían en algunos casos sustancialmente, lo que lleva a una gran variedad de los resultados.

En general, las evaluaciones cumplen con los criterios básicos de la calidad metodológica, establecidos por López-Bastida et al. (8) (Tabla 23). La mayoría de los estudios no emplearon la perspectiva social, aunque se puede argumentar que para la población de más de 60 años no es relevante calcular pérdidas de productividad causadas por la EN; de hecho, Rozenbaum et al. incluyeron costes indirectos, que fueron insignificantes en el total de los costes (37). Para evaluar la carga de la enfermedad, sería más interesante incluir costes informales, como el tiempo de cuidadores informales (familiares). En ningún caso se proporcionaron por separado las unidades físicas de los recursos y los costes unitarios, salvo el coste de la vacuna, que juega un papel importante en las estimaciones. Esta última variable (coste unitario de la vacuna) también varía sustancialmente entre los estudios, desde 49 GBP/dosis de VNC13 en caso de van Hoek et al. (19) hasta 128 USD en caso de Smith et al. (38,40), aparte de que algunos autores incluyeron el coste de administración y hasta desplazamiento del paciente (42) y otros no proporcionaron esta información (véase Tabla 22).

Otro asunto problemático, inherente a la escasez de evidencia, son las fuentes de efectividad y de datos epidemiológicos en general. Solamente las últimas evaluaciones tuvieron disponibles los datos del ensayo CAPiTA (12); el resto de los estudios tuvieron que hacer supuestos sobre la efectividad de VNC13, en el caso de Smith et al. (38,40) basados en un panel de expertos. Asimismo los valores de las utilidades variaron entre estudios según la fuente utilizada.

El horizonte temporal se considera adecuado si abarca todos los costes y efectos relevantes para cada opción evaluada, lo que cumplen todas las EE incluidas, salvo Boccalini et al. (39) que hace estimaciones solamente a 5 años. Las tasas de descuento de costes y beneficios deberían ser iguales según las guías (8), lo que no se cumple en tres casos (13,37,39). En la presentación de los resultados, tres estudios no

proporcionan los datos de forma desagregada (costes y resultados de cada alternativa) (19,37,40).

Tabla 23. Calidad metodológica de evaluaciones económicas

	Rozenbaum 2010	Smith 2012	Smith 2013	Boccalini 2013	Jiang 2014	Mangen 2015	Hoshi 2015	van Hoek 2016	Stoecker 2016
Pregunta de investigación y objetivos del estudio									
1. ¿El estudio establece claramente su objetivo y la pregunta de investigación?	S	S	S	S	S	S	S	S	S
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?	P	N	N	N	S	S	N	N	N
Perspectiva									
3. ¿La evaluación económica incluye tanto la perspectiva social como la del financiador (Sistema Nacional de Salud)?	P	N	N	N	N	S	N	N	N
4. ¿Se presentan ambas perspectivas de forma separada y diferenciada?	N	NA	NA	NA	NA	N	NA	NA	NA
Opciones a comparar									
5. ¿Se compara la tecnología con, como mínimo, la práctica clínica habitual?	S	S	S	S	S	S	S	S	S
6. ¿Se justifica claramente la elección de la opción a comparar?	S	S	S	P	S	S	S	S	S
Tipos de evaluación									
7. ¿Se justifica de forma razonable el tipo de análisis elegido en relación a la cuestión planteada?	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Datos de eficacia/efectividad									
8. ¿Se detalla con precisión la fuente utilizada para la obtención de datos de eficacia o efectividad?	P	N	N	S	P	S	S	S	S
9. ¿Se detallan con precisión el diseño y los métodos utilizados?	N	N	N	N	P	S	S	S	S
Medida de resultados									

Tabla 23. Calidad metodológica de evaluaciones económicas

	Rozenbaum 2010	Smith 2012	Smith 2013	Boccalini 2013	Jiang 2014	Mangen 2015	Hoshi 2015	van Hoek 2016	Stoecker 2016
10. ¿Las medidas de resultados seleccionadas son clínicamente relevantes (medida de eficacia/efectividad final)?	S	S	S	S	S	S	S	S	S
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?	NS	NS	NS	NS	NS	S	NS	NS	NS
Utilización de recursos y costes									
12. ¿Se ajustan los costes recogidos a la perspectiva de análisis seleccionada?	P	NS	NS	S	S	S	S	S	N
13. ¿Se han separado y se detallan de forma adecuada las unidades físicas de los costes y los datos de costes?	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Horizonte temporal de los costes y beneficios									
14. ¿Es el horizonte temporal considerado el más adecuado para NACTar todos los efectos diferenciales de las tecnologías evaluadas sobre la salud y los recursos empleados?	S	S	S	N	S	S	S	S	S
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?	S	S	S	S	S	S	P	S	S
Descuentos para costes y beneficios									
16. ¿Se descuentan los costes y resultados que se producen en el futuro empleando la misma tasa?	N	S	S	N	S	N	S	S	S
Variabilidad e incertidumbre									
17. ¿Se realizó un análisis de sensibilidad?	S	S	S	S	S	S	S	S	S
18. ¿Se justificaron los parámetros clave del estudio y la distribución estadística de	S	S	S	P	S	S	S	S	S

Tabla 23. Calidad metodológica de evaluaciones económicas

	Rozenbaum 2010	Smith 2012	Smith 2013	Boccalini 2013	Jiang 2014	Mangen 2015	Hoshi 2015	van Hoek 2016	Stoecker 2016
las variables analizadas en el análisis de sensibilidad?									
Equidad									
19. En caso de incorporar argumentos de justicia social en la evaluación (análisis de equidad), ¿se presenta este análisis de forma desgregada al caso principal y son transparentes los argumentos empleados?	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Transferibilidad de resultados									
20. ¿Permite el informe extraer conclusiones sobre la transferibilidad o extrapolación de sus resultados a otros contextos?	N	NS	N	N	S	N	N	S	S
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)?	N	S	N	S	S	S	S	N	S
Limitaciones del trabajo									
22. ¿Se presentan de manera crítica y transparente las limitaciones o puntos débiles del análisis?	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Conclusiones									
23. ¿Las conclusiones del estudio responden a la pregunta de investigación y se desprenden claramente de los resultados obtenidos?	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Conflictos de intereses									
24. ¿Se indica quién encarga, apoya o financia el estudio?	S	S	N	P	S	N	S	S	S
25. ¿Se informa sobre la posible existencia de conflictos de intereses?	S	S	N	S	S	S	S	S	S

S: Sí; N: No; P: Parcialmente; NA: No aplicable; NS: No se sabe.

4.2. Análisis coste-efectividad

4.2.1. Caso base

La Tabla 24 presenta los resultados del caso base, en el que se compara la vacunación únicamente con la VNP23 frente a incluir adicionalmente la VNC13. Basándonos en los datos de efectividad de la VCN13 estimados en el estudio CAPiTA, el coste promedio por individuo se incrementa en 18,20 € cuando se incorpora la VNC13 (207,48 € frente a 189,28 €). Por su parte, la mejora de efectividad promedio por individuo es de 0,00023 AVAC, lo que implica una RCEI de 79.654,97 €/AVAC, superior a los 25.000 €/AVAC que marcan el límite de las tecnologías sanitarias que se consideran coste-efectivas en España.

Tabla 24. Resultados del caso base			
Concepto	Vacunación con VNP23	Vacunación con VNP23 + VNC13	Incremental
Coste	189,28 €	207,48 €	18,20 €
AVAC	14,89325	14,89348	0,00023
RCEI			79.654,97 €

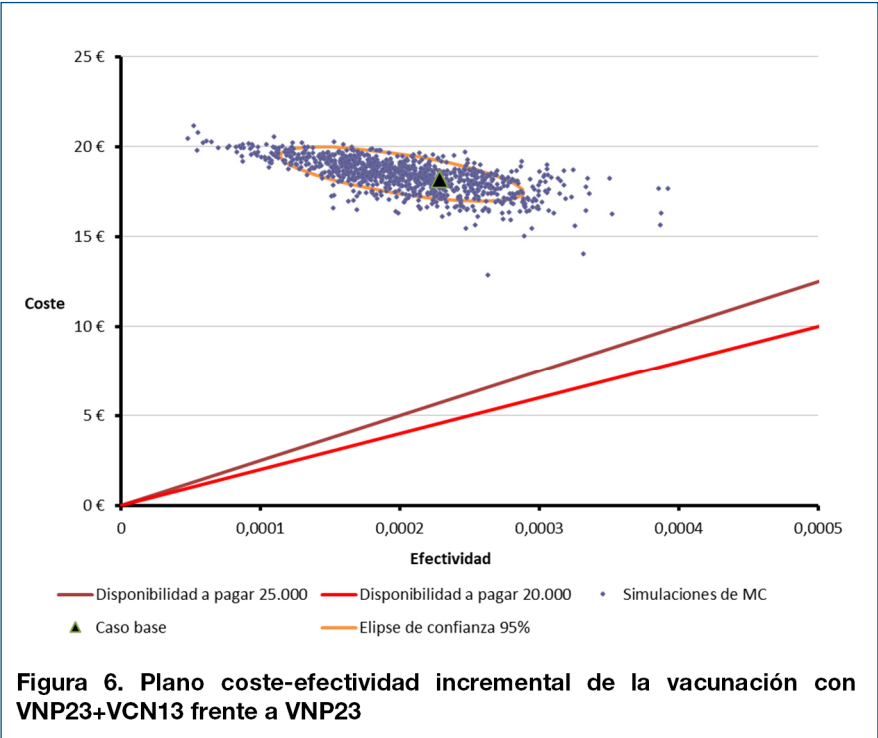
AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI : Razón de coste-efectividad incremental

El análisis de sensibilidad probabilístico estima una variabilidad entre 16,45 € y 19,98 € en el coste incremental entre las dos alternativas evaluadas; y de entre 0,00010 y 0,00031 AVAC en la efectividad (Tabla 25). Estas diferencias llevan a una RCEI de entre 53.830 y 204.560 €/AVAC.

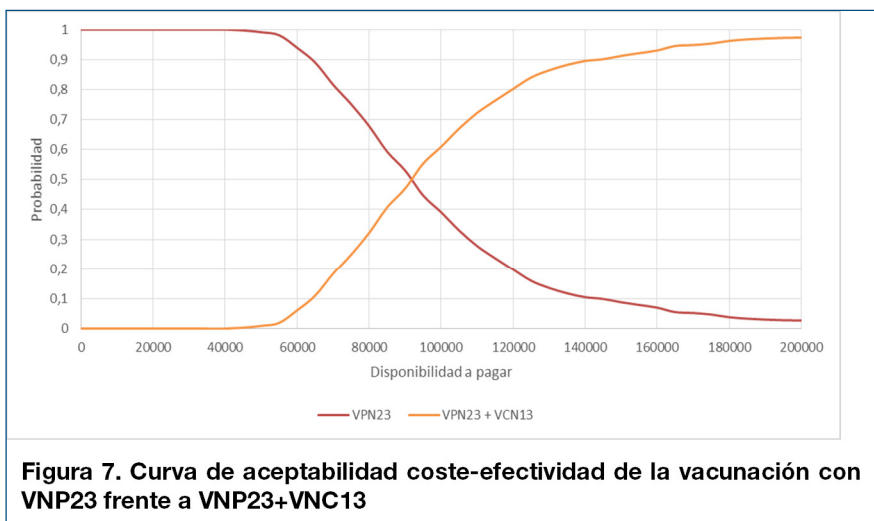
Tabla 25. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico			
Concepto	Vacunación con VNP23 [IC 95%]	Vacunación con VNP23 + VNC13 [IC 95%]	Incremental [IC 95%]
Coste	164,47 € [98,96 €; 228,86 €]	183,01 € [118,19 €; 246,27 €]	18,49 € [16,45 €; 19,98 €]
AVAC	14,90463 [14,54240; 15,24568]	14,90488 [14,54253; 15,24592]	0,00020 [0,00010; 0,00031]
RCEI			91.793,63 €/AVAC [53.829,73; 204.560,38]

AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI : Razón de coste-efectividad incremental

Al representar las soluciones simuladas mediante el método de Montecarlo en el plano coste-efectividad incremental, se observa que, en todos los casos, están por encima del umbral por el que una tecnología se considera coste-efectiva en España (Figura 6).



La curva de aceptabilidad muestra que sería necesario alcanzar disponibilidades a pagar superiores a los 90.000 €/AVAC para que la incorporación de la VNC13 tuviera una probabilidad superior al 50% de resultar una opción más coste efectiva que la estrategia actual (Figura 7).



4.2.2. Análisis de sensibilidad

La Tabla 26 muestra los resultados para los escenarios definidos en la sección de métodos.

Tabla 26. Resultados de los análisis de sensibilidad

	Coste			AVAC			
Escenario	VNP23	VNP23 + VNC13	Inc.	VNP23	VNP23 + VNC13	Inc.	RCEI (€/AVAC)
Caso base	189,28 €	207,48 €	18,20 €	14,89325	14,89348	0,00023	79.655 €
Incidencia población general Navarra	196,94 €	214,43 €	17,49 €	14,89265	14,89294	0,00029	61.340 €
Incidencia población general Navarra excluyendo comorbilidades	99,69 €	119,85 €	20,16 €	14,89906	14,89913	0,00007	288.012 €
Incidencia Navarra solamente comorbilidades	253,65 €	269,71 €	16,06 €	14,88837	14,88877	0,00041	39.474 €
Incidencia Navarra solamente inmunocomprometidos	1.162,63 €	1.102,42 €	-60,21 €	14,82207	14,82852	0,00645	Dominante
Incidencia población general CMBD	84,27 €	103,54 €	19,27 €	14,89842	14,89858	0,00015	125.640 €
Incidencia población general CMBD / 2,7 ¹	36,97 €	57,44 €	20,47 €	14,90128	14,90134	0,00006	360.196 €
Modelo de desvanecimiento alternativo basado en Mangen et al.	189,28 €	207,49 €	18,22 €	14,89325	14,89347	0,00023	80.570 €
Modelo sintético de desvanecimiento con descenso paulatino	189,28 €	207,76 €	18,49 €	14,89325	14,89345	0,00021	89.541 €
Modelo sintético de desvanecimiento con descenso muy suave al principio y abrupto al final	189,28 €	207,02 €	17,75 €	14,89325	14,89351	0,00026	68.640 €

Tabla 26. Resultados de los análisis de sensibilidad

	Coste			AVAC			
Escenario	VNP23	VNP23 + VNC13	Inc.	VNP23	VNP23 + VNC13	Inc.	RCEI (€/AVAC)
Modelo de desvanecimiento basado en van Hoek et al., con interpolación lineal	189,28 €	208,12 €	18,84 €	14,89325	14,89342	0,00017	108.005 €
Serotipos estimados a partir de comunicación interna del ISCIII	189,28 €	207,72 €	18,44 €	14,89325	14,89346	0,00021	87.707 €
Cobertura similar a la de la vacuna de la gripe	191,52 €	214,18 €	22,67 €	14,89325	14,89353	0,00028	79.655 €
Comenzando la vacunación a los 65 años	195,21 €	209,41 €	14,21 €	14,89262	14,89285	0,00023	61.307 €
Comenzando la vacunación a los 75 años	214,44 €	222,88 €	8,44 €	14,89106	14,89122	0,00017	50.564 €
Comenzando la vacunación a los 85 años	239,04 €	243,40 €	4,36 €	14,88952	14,88955	0,00003	141.614 €
Incorporando efecto indirecto de la vacunación infantil (asumiendo que comienza el mismo año que la vacunación en adultos)	127,70 €	147,85 €	20,15 €	14,89643	14,89651	0,00008	240.376 €
Incorporando efecto indirecto de la vacunación infantil (asumiendo que comenzó hace 4 años)	134.82 €	154.82 €	20.00 €	14.89610	14.89620	0.00009	212,682 €
Incorporando efecto indirecto de la vacunación infantil (asumiendo que comenzó hace 7 años)	166,42 €	185,40 €	18,98 €	14,89446	14,89463	0,00017	112.031 €

Tabla 26. Resultados de los análisis de sensibilidad

	Coste			AVAC			
Escenario	VNP23	VNP23 + VNC13	Inc.	VNP23	VNP23 + VNC13	Inc.	RCEI (€/AVAC)
Asumiendo efectividad VNC13 = 0,5	189,28 €	208,47 €	19,19 €	14,89325	14,89340	0,00015	124.799 €

AVAC: Años de vida ajustados por calidad; Inc.: Incremental; RCEI: Razón coste-efectividad incremental
¹ "Odds ratio" de hospitalización por neumonía de personas con factores de riesgo frente a sin factores de riesgo (48)

Se calculó la RCEI variando los años hasta aplicar la vacuna y suponiendo una cobertura del 100%. Tal como muestra la Tabla 27, el RCEI más bajo se obtiene si se vacunara a toda la cohorte después de 15 años (a los 75 años). Sin embargo, incluso en ese caso, el RCEI es muy superior a la disponibilidad a pagar para España, por lo que no es esperable que ninguna combinación de estos resultados permita reducir el RCEI del caso base.

Tabla 27. Razón coste-efectividad incremental obtenida al aumentar los años hasta la vacunación con una cobertura del 100%	
Años hasta la vacunación	RCEI (€/AVAC)
0	79.654
1	76.224
2	72.864
3	69.321
4	65.285
5	61.306
6	60.128
7	58.847
8	57.482
9	55.661
10	54.369
11	53.804
12	53.155
13	52.418
14	51.403
15	50.563
16	54.605
17	58.952
18	63.436
19	67.958
20	76.916
RCEI: Razón coste-efectividad incremental Fuente: Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra	

4.2.3. Comparación con otros escenarios

La Tabla 28 muestra los resultados obtenidos para todas las estrategias de vacunación definidas, tanto las del caso base, como la estrategia de dejar de vacunar y el reemplazo de la vacuna VNP23 por la VCN13. La estrategia más costosa sería la vacunación únicamente con la VCN13; la más efectiva sería emplear ambas vacunas.

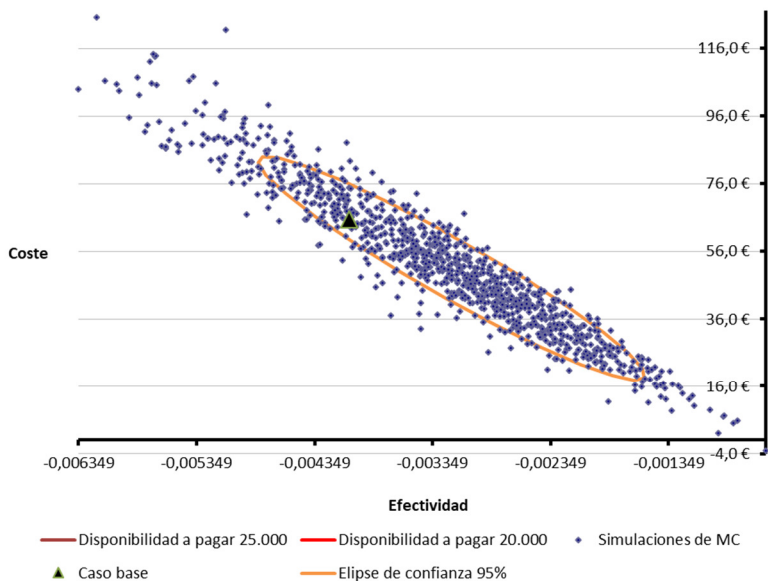
Tabla 28. Coste y efectividad de las diferentes alternativas de vacunación				
Concepto	Vacunación con VNP23	Vacunación con VNP23 + VCN13	No Vacunación	Vacunación con VCN13
Coste	189,28 €	207,48 €	254,69 €	271,25 €
AVAC	14,89325	14,89348	14,88919	14,88955
AVAC: Años de vida ajustados por calidad				

Si se comparan de forma incremental, tanto dejar de vacunar como reemplazar la vacuna son estrategias más costosas y menos efectivas que continuar empleando la VNP23 en solitario, tanto para una cohorte de 60 años como para una de 65, mostrando un ahorro mayor y una mayor efectividad la vacunación con VNP23 a los 60 años (Tabla 29). Estas conclusiones se mantienen incluso considerando el coste de la administración de una dosis de refuerzo con la vacuna VNP23 a los 5 años tras la vacunación.

Tabla 29. Coste y efectividad incrementales de las nuevas estrategias frente a la vacunación con VNP23 a los 60 y a los 65 años de edad			
Comparación – 60 años	Coste incremental	AVAC incrementales	RCEI
No vacunación vs VNP23	65,41 €	-0,00406	Dominada
VCN13 vs VNP23	81,98 €	-0,00370	Dominada
Comparación – 65 años	Coste incremental	AVAC incrementales	RCEI
No vacunación vs VNP23	69,38 €	-0,00394	Dominada
VCN13 vs VNP23	81,98 €	-0,00370	Dominada
AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: Razón coste-efectividad incremental			

Al realizar un análisis de sensibilidad probabilístico con estas nuevas comparaciones, los planos coste-efectividad muestran la baja probabilidad de que alguna de las nuevas estrategias llegara a ser coste-efectiva frente a la situación actual (Figura 8).

a)



b)

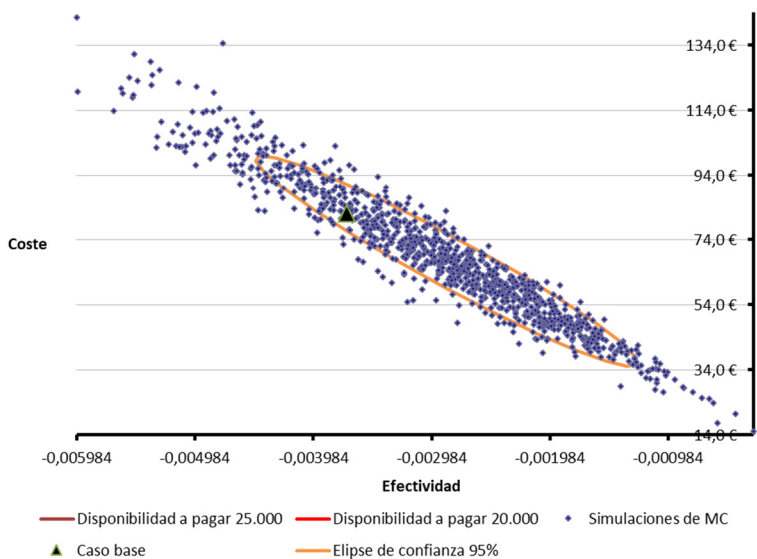


Figura 8. Planos coste-efectividad incrementales de a) eliminar la vacunación frente a continuar vacunando con VNP23; y b) vacunar

únicamente con VNC13 frente a continuar vacunando únicamente con VNP23

Al comparar entre sí todas las estrategias (Figura 9), y salvando una pequeña probabilidad de que la retirada de la vacunación pudiera ser coste-efectiva para disponibilidades a pagar muy reducidas, el resultado no difiere del observado en el caso base (Figura 7).

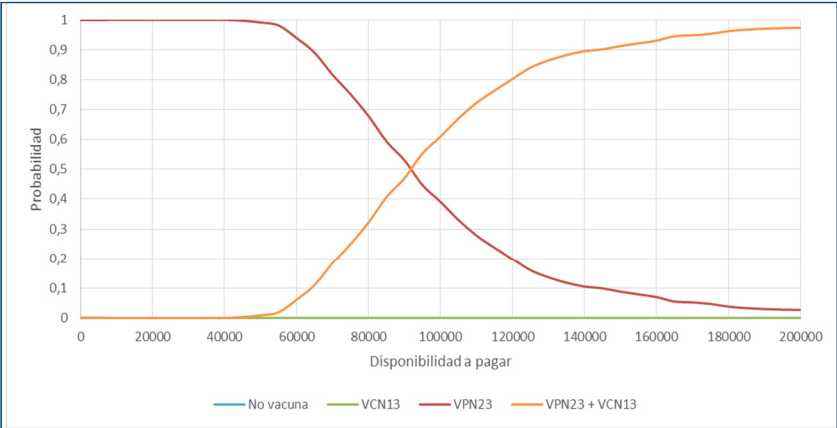


Figura 9. Curvas de aceptabilidad coste-efectividad de todas las estrategias vacunales

4.3. Impacto presupuestario

El impacto presupuestario a 5 años de añadir la VNC13 a la estrategia vacunal en cohortes de 60 años de edad es de más de 62 millones de euros (Tabla 30). El sobrecoste de la doble vacunación no se ve compensado por una reducción suficiente en el número de casos que permitiera ahorrar costes.

Tabla 30. Impacto presupuestario de la adición de la VNC13 a la estrategia actualmente aplicada en España	
Año	Impacto presupuestario
1	11.744.779,91 €
2	12.420.963,84 €
3	12.578.018,21 €
4	12.710.218,93 €
5	12.911.269,40 €

Tabla 30. Impacto presupuestario de la adición de la VNC13 a la estrategia actualmente aplicada en España

Año	Impacto presupuestario
Acumulado	62.365.250,29 €

La Tabla 31 muestra el impacto presupuestario para diferentes combinaciones de estrategias de vacunación para población inmunocompetente. Si se incluyera la VNC13 únicamente en población con comorbilidades, se reduciría el impacto presupuestario hasta los 35 millones de euros. Si se incluyera la VNC13 pero, al mismo tiempo, se retrasara la edad de vacunación de la población hasta los 65 años, el impacto rondaría los 52 millones de euros. Esta misma estrategia, aplicada únicamente a la población con comorbilidades, reduciría el impacto presupuestario a 32 millones de euros.

Tabla 31. Impacto presupuestario a 5 años de diferentes estrategias de vacunación en España

Estrategia de vacunación	Impacto presupuestario
Incluir VNC13 únicamente en población con comorbilidades	35.223.204,49 €
Incluir VNC13 pero retrasar edad de vacunación a los 65 años	52.320.543,22 €
Incluir VNC13 únicamente en población con comorbilidades y a partir de los 65 años	32.311.469,88 €

4.4. Aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales

4.4.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

Tras aplicar las estrategias de búsqueda en las bases de datos electrónicas se localizaron 1.580 referencias bibliográficas, 1.545 referencias una vez eliminados los duplicados (Anexo 3).

A partir de la lectura de títulos y resúmenes se seleccionaron 75 artículos, 14 de los cuales fueron seleccionados. Además se ha completado la información con 2 referencias adicionales.

A continuación se presentan los resultados de los aspectos organizativos, éticos, sociales y legales relacionados con la tecnología.

4.4.2. Aspectos organizativos, éticos, sociales y/o legales relacionados con la tecnología

El coste-efectividad de inclusión de la vacuna neumocócica en la Cartera de Servicios comunes del Sistema Nacional de Salud se ve afectada por diversas consideraciones de implementación. En primer lugar, la estrategia de vacunación debe tener en cuenta que aunque en la vacunas VNC13 no se recomienda la revacunación (21), la vacuna VPN23 y VNC13 pierden eficacia con el tiempo. En general, con la VNP23 los niveles de anticuerpos se reducen sustancialmente en el primer y segundo año de la vacunación primaria, pero se mantienen en niveles más altos a la línea base durante 5 años o más años. Por ello, algunas guías recomiendan la revacunación con VNP23. La revacunación no puede inducir refuerzo anamnésico, aunque se han identificado respuestas de anticuerpos a la mayoría de los serotipos de neumococo en los mayores que han recibido una segunda dosis de VPN23. Algunos estudios muestran que la magnitud de la respuesta puede ser menor que la de la vacunación primaria, por lo que surgen dudas sobre la posible hipo-respuesta a la revacunación. Sin embargo, el estudio con mayor muestra que analiza el hipo-respuesta a la vacuna informa que los anticuerpos para algunos serotipos después de 5 años de la revacunación son similares a los encontrados tras 3-5 años de la vacunación primaria. Es más, después de 5 años de una revacunación, 10 después de la primera dosis, los anticuerpos doblan a los de las personas que no han recibido ninguna vacuna (49). Por ello, Vila-Colores et al. recomiendan la revacunación cada 5 a 10 años (50). La revacunación parece ser bien tolerada en general. Las reacciones locales parecen ser más frecuentes que en la vacunación primaria con VPN23, aunque en general son moderadas y se resuelven en 2-3 días (49). Sin embargo, las estrategias de vacunación antineumocócica para mayores de 65 puestas en marcha por EE.UU., Gran Bretaña o España no incluyen la revacunación, por lo que tampoco fue incluida en el modelo económico.

En segundo lugar, se puede considerar si la estrategia debe incluir ambas vacunas o sólo una de ellas ya que los serotipos de la ENI contra los que protegen a la población son diferentes. La estrategia propuesta por el Centro de Control de Enfermedades (CDC) en EE.UU. recomienda una combinación de ambas vacunas. Se administraría una dosis inicial de VNC13 seguida por una dosis única de PPSV23 que debe administrarse al menos un año después de la primera (21). En Gran Bretaña, sin embargo, sólo se recomienda una única dosis de VNP23 (51).

En tercer lugar, afectaría al coste-efectividad si la estrategia de implementación de la vacunación antineumocócica se integra con la vacunación anual de la gripe. Según una revisión, dos estudios señalan que el coste-efectividad es mayor si la vacunación se realiza en conjunto frente a implementarla por separado. La aplicación conjunta de ambas vacunas se considera segura. Además, algunos estudios han encontrado beneficios clínicos adicionales en esta aplicación concomitante de las vacunas, puesto aumenta la prevención de hospitalizaciones y muertes por neumonía (52). Además, una encuesta con 195 pacientes de neumonía extrahospitalaria realizada en Ontario (Canadá) apuntó a que uno de los principales predictores de la vacuna neumocócica en adultos fue haber recibido la vacuna de la gripe en el último año (53), por lo que la vacunación concomitante podría servir para facilitar la adherencia.

Sin embargo, esta estrategia podría encontrarse con dificultades y debe tener en cuenta la aceptabilidad de los profesionales de atención primaria encargados de implementar la vacunación. La incorporación de vacunas adicionales al actual programa de vacunación holandesa ha sido un aspecto estudiado por Eilers et al. (54). Con el objetivo de conocer la actitud que mantienen los médicos holandeses respecto a la incorporación de vacunas adicionales al programa actual, entrevistaron a 10 médicos y los resultados no muestran una actitud positiva respecto a la combinación de vacunas antineumocócicas candidatas al programa actual de vacunación contra la gripe. Además, consideraron que si se introdujeran vacunas adicionales, el rol que mantendrían sería el de consultor o asesor de los pacientes y/o como organizador de las campañas de vacunación (54).

En cuarto lugar, un beneficio adicional de la vacunación frente al neumococo es su efecto sobre la resistencia a los antibióticos. Especialmente en España, dónde se han registrado altas tasas de resistencia. Seis serotipos (6A, 6B, 9V, 14, 19F and 23F) producen más de un 80% de la resistencia a la penicilina y macrólido (49). La resistencia a los antibióticos produce un aumento de los costes de tratamiento y alargan las estancias hospitalarias (55).

Por último, es necesario considerar los factores que afectan a la adherencia a la vacunación, es decir la cobertura, puesto que tendrán repercusión en el coste-efectividad de la estrategia de vacunación. La cobertura se ve afectada por numerosos factores incluyendo: el conocimiento y la aceptabilidad de la ENI y la estrategia de vacunación por parte de la población diana y los profesionales sanitarios

implicados, la procedencia de la recomendación de la vacunación o las barreras lingüísticas.

Lode et al. 2013 (56) realizaron una encuesta online a 1300 médicos de atención primaria y 926 especialistas de 13 países europeos y a 6.534 personas de ≥ 50 años con el objetivo de identificar cuál era el nivel de conciencia de infección neumocócica y las actitudes hacia la vacunación. Los resultados mostraron que la neumonía fue la enfermedad más conocida entre los médicos de atención primaria y especialistas. Sin embargo, había una conciencia relativamente baja del término enfermedad neumocócica invasiva (ENI), informado sólo por el 50% de los médicos de atención primaria y por el 71% de los especialistas. Se identificaron algunos factores claves que influyeron en la decisión del médico a la hora de prescribir la vacunación antineumocócica. Entre ellos destacan: la condición de salud del paciente, las recomendaciones de las autoridades sanitarias y la tolerabilidad de la vacuna.

En general, las percepciones sobre la vacunación antineumocócica eran buenas entre el público de ≥ 50 años. Éstos indicaron que no temían a las vacunas o sus efectos secundarios (56).

Las actitudes que los médicos de atención primaria tienen hacia la vacunación neumocócica en personas mayores, ha sido también estudiadas por Badertscher et al. (57). El estudio, basado en 20 entrevistas realizadas a médicos alemanes de zonas urbanas y zonas rurales, encontró que las razones principales para la baja tasa de vacunación antineumocócica fue la falta de conocimiento sobre el tema de la vacuna en la práctica diaria y la percepción insuficiente que tienen los médicos respecto a datos epidemiológicos científicos. Este aspecto también se ha visto reflejado en estudios similares (58-60).

Una agencia de salud pública de Canadá (Public Health Agency of Canada/Canadian Institutes of Health Research Influenza Research Network (PCIRN) investigation) exploró cuál es el conocimiento, las actitudes y los comportamientos que tienen las personas de 65 años o más sobre la inmunización neumocócica (58). Tras 863 respuestas completadas, el 58% indicó que había recibido la vacuna antineumocócica y el hecho de que un profesional sanitario le ofreciera la vacuna antineumocócica tuvo una relación más fuerte con la administración de la vacuna. Con objetivo de mejorar la comprensión del por qué muchos adultos no reciben las vacunas recomendadas, Johnson et al. (61) diseñaron una encuesta con la técnica Delphi y la llevaron a cabo en 2.002 personas de población general y 200 profesionales sanitarios. Una de las razones más comunes que dio la

población general del por qué no recibían la vacuna antineumocócica, fue debido a la falta de recomendación de un médico y por suposiciones erróneas que atribuían a personas sanas (que las personas sanas no necesitan inmunizaciones). La falta de recomendación por parte de un médico también ha sido señalada por MacDougall et al. (60). Además, otros tres estudios han confirmado esta hipótesis indicando que la población adulta tiende a presentar mayores tasas de vacunación antineumocócica cuando la recomendación proviene de una fuente de atención sanitaria, es decir, por la recomendación de sus profesionales sanitarios (59,62).

Partiendo de estas barreras mencionadas se proponen una serie de acciones para mejorar las tasas de vacunación. Varios estudios proponen mejorar la educación de la población general y de los profesionales sanitarios, así como el fomento de recomendaciones para la vacunación por parte de los profesionales sanitarios (59,63-65). Asimismo, Badertscher et al. (57) proponen la sensibilización con campañas informativas para médicos y pacientes y/o combinar la campaña existente de vacunación contra la gripe estacional con una campaña de vacunación antineumocócica.

En la misma línea que los anteriores, un grupo de trabajo multidisciplinario convocado en EE.UU. por el NFID (National Foundation for Infectious Diseases) identificó algunas barreras para la vacunación antineumocócica en adultos (62). Entre ellas incluyen la falta de concienciación o conocimiento de la enfermedad neumocócica y las recomendaciones de vacunas, la falta de apropiación de la vacuna, la necesidad de mejorar la comunicación entre los profesionales de la salud y los pacientes, la responsabilidad por el desempeño y la falta de un registro nacional de inmunización para facilitar el seguimiento de los pacientes. A partir de la identificación de estas barreras, desarrollaron una lista de soluciones que podrían ser implementadas tanto en entornos clínicos como no clínicos y con diferentes poblaciones en situación de riesgo. La clasificación detallada de este listado se enumera a continuación. Algunas de estas soluciones también fueron detalladas en Lode et al. 2013 (56).

- Educar y capacitar a los profesionales sanitarios de atención primaria y especialistas
- Educar y motivar a los beneficiarios potenciales de la vacuna
- Motivar y empoderar a todos los profesionales sanitarios para vacunar

- Mejorar el seguimiento de vacunas en todos los niveles de atención médica
- Clarificar el reembolso a terceros por la vacunación
- Crear sistemas para hacer rutinas de vacunación neumocócica

Otro estudio señala que la existencia de sistemas de recordatorios podría aumentar las tasas de inmunización de adultos (61). Ante esto, Jones et al. (66), señalan que el uso de una tecnología de soporte de decisión clínica computarizada (algoritmos o reglas de inmunización) es un factor que ha contribuido al aumento de las tasas de inmunización. A partir del desarrollo de tres aspectos claves: órdenes permanentes, un registro de inmunización y un algoritmo para recomendar vacunas basadas en la edad y en el historial de vacunación anterior, la inmunización de los adultos se ha visto mejorada.

Más allá de las barreras comentadas anteriormente, Farmer et al. (67) estudiaron cómo la influencia del lenguaje primario influye en la aceptación de vacunas contra la enfermedad neumocócica en adultos mayores que viven en la comunidad de California. De 164 participantes sólo el 50,6% había recibido alguna vez la vacuna antineumocócica aunque la mayoría de ellos estaba dispuesta a vacunarse en un ambiente no tradicional, fuera de consultas médicas (farmacias, lugares de trabajo, tiendas minoristas y clínicas de vacunación masiva). Se debatió la necesidad de métodos de inmunización cultural y lingüísticamente apropiados de extensión para la inmunización de adultos y profesionales y para reducir estas disparidades lingüísticas y culturales se propuso por parte de asociaciones compuestas por una jurisdicción sanitaria local, instituciones académicas y propietarios de complejos residenciales:

- La implantación de programas de inmunización en residencias para mayores
- La creación de plataformas para el desarrollo e investigación de programas participativos basados en la comunidad y
- El apoyo por parte de los estudiantes de diversas facultades para contribuir a la creación de materiales educativos sobre la vacuna antineumocócica.

5. Discusión

El objetivo de este informe es evaluar el coste-efectividad de añadir la vacuna antineumocócica VNC13 para su administración en la población inmunocompetente mayor de 60 años, frente a la estrategia actual en España que incluye únicamente la vacunación con VNP23 en esta población. Además hemos valorados escenarios alternativos de vacunación que incluían la no vacunación y la vacunación exclusiva con VNC13.

Para ello hemos realizado una revisión sistemática de la evidencia acerca de la efectividad, seguridad y coste-efectividad de dichas estrategias de vacunación. Por otro lado hemos desarrollado un modelo de coste-efectividad de novo, empleando la evidencia más actual y focalizándolo a los escenarios más relevantes para el contexto español. A continuación discutiremos los aspectos más destacados de los hallazgos de este informe, así como sus fortalezas y limitaciones.

5.1. Revisión de la literatura

Es evidente que la inmunización neumocócica en mayores tiene un impacto clínico positivo. Nuestra revisión de estudios secundarios confirma la efectividad de ambas vacunas evaluadas frente a ENI y NN, aunque los datos de prevención de NN con la vacuna polisacárida siguen siendo objeto de discusión al existir evidencia contradictoria. Sin embargo, no existe comparación directa de la efectividad entre VNP23 y VNC13, por lo que la elección de la vacuna se realiza bajo un marco de evidencia científica limitada. La mayoría de los países industrializados recomienda vacunación antineumocócica rutinaria en la población de mayores. En los EE.UU, el comité *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) recomienda, hasta el próximo año en el que se reevaluará la recomendación, la vacunación secuencial con VNC13 seguida por la VNP23 (68), mientras que en el Reino Unido el comité *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) recomienda vacunar solamente con VNP23 (69). En el resto de Europa, algunos países emplean la vacunación secuencial, otros usan solamente una de las vacunas, como es el caso de España con VNP23, y otros países, como Francia u Holanda, no empleen ninguna vacunación rutinaria en población adulta inmunocompetente (70).

Los resultados de la efectividad de VNC13, a partir del ensayo CAPiTA, son comparables con los resultados del meta-análisis sobre

la efectividad de VNP23 realizado por Falkenhorst et al. (18). Sin embargo, los autores de esta última revisión apuntan que los resultados de CAPiTA podrían estar sobreestimados por dos razones: 1) pacientes inmunocomprometidos y/o institucionalizados no fueron elegibles para el ensayo clínico, por lo que la población de CAPiTA probablemente tenía mejor estado de salud y por lo tanto mejor respuesta inmunológica a la vacuna que la población general de mayores; 2) el ensayo fue realizado antes de la introducción de VNC10 en población pediátrica en Holanda, por lo que la efectividad frente a ENI y NN por cualquier serotipo fue observada cuando la proporción de casos por los serotipos de la vacuna conjugada era todavía alta. En los países con inmunización de niños con VNC13 se observa una reducción de casos de ENI por serotipos de VNC13 en todas las edades, debido al efecto rebaño. Esto puede reducir el beneficio potencial de la VNC13 para los mayores (47).

Si asumimos que las dos vacunas tienen una efectividad similar frente a la prevención de ENI y NN, la información sobre su coste-efectividad relativa juega un papel fundamental a la hora de escoger la estrategia adecuada de inmunización antineumocócica de mayores. En este informe revisamos las evaluaciones económicas que evaluaron VNC13 frente a VNP23 o frente a no vacunar. De los nueve estudios incluidos, cuatro están financiados por la industria, tres por el fabricante de VNC13 y uno por el de VNP23, y sus resultados se corresponden con el interés de su financiador. Por otro lado, dos estudios independientes (no financiados por la industria) más recientes, van Hoek et al. y Stoecker et al. (19,42), realizados en Reino Unido y EE.UU. respectivamente, cuentan con los datos de efectividad de CAPiTA y analizan una situación vacunal parecida a la española. Los dos estudios estiman la RCEI de diferentes estrategias con VNC13 por encima del umbral de aceptabilidad utilizado en ambos países: la estrategia de añadir VCN13 a VNP23 a los 65 años resultó en 258.000 GBP/AVAC y en 273.000 USD/AVAC, respectivamente, y un hipotético reemplazo de VNP23 por VNC13 a los 65 años en 46.000 USD/AVAC (19,42).

Para valorar la transferibilidad de los resultados al contexto español, es especialmente importante tener en cuenta la situación vacunal del país donde se realiza el análisis, es decir, los programas existentes de vacunación antineumocócica tanto en adultos como en niños, ya que todas estas circunstancias influyen en los efectos indirectos en forma de reemplazos de ciertos serotipos y la inmunidad comunitaria. La situación vacunal más parecida a la española sería la

del Reino Unido, donde la población infantil se vacunó con VNC7 entre 2006 y 2009 y a partir de 2010 se utiliza VNC13. Los adultos mayores de 65 años están vacunados con VNP23. Una situación parecida se observa en EEUU, donde además de mayores de 65 años se vacuna la población de alto riesgo de ENI entre 50 y 64 años. Por el contrario, en Holanda la situación es diferente: la población infantil se vacunaba con VNC7 entre 2006 y 2010 y a partir de 2011 está vacunada con VNC10. La población adulta no se vacuna universalmente. Como el único ensayo clínico con VNC13 (CAPiTA) (12) ha sido realizado en Holanda, hay que tener cuidado en utilizar sus resultados en países con la situación vacunal distinta a Holanda. Debido a la fecha de realización, solamente tres de las evaluaciones económicas incluidas en nuestra revisión cuentan con los datos de efectividad de VNC13 del ensayo clínico CAPiTA (13,19,42).

En general, las dos limitaciones más importantes de estos estudios económicos están relacionadas con a) las fuentes de datos epidemiológicos y de efectividad, y b) la incertidumbre acerca de los efectos indirectos de la vacunación infantil, incluyendo el efecto rebaño y el reemplazo de ciertos serotipos en toda la población. Todos estos aspectos deben ser evaluados teniendo en cuenta los datos epidemiológicos de EN del país. Debido a que no se identificó ninguna evaluación económica completa en el contexto español, se realizó un análisis coste-efectividad de vacunación antineumocócica en mayores en España.

5.2. Modelo de coste-efectividad

En el caso base del análisis de coste-efectividad se estimaron los costes medios y la efectividad media por individuo de una estrategia que añade la vacunación con VNC13 en personas de 60 años inmunocompetentes a la estrategia actual de vacunar con VNP23, frente a vacunar únicamente con VNP23. Los resultados mostraron que dicha estrategia de vacunación secuencial no se consideraría coste-efectiva en esta población. El coste por AVAC se estimó en cerca de 80.000 €, considerablemente por encima del umbral de coste-efectividad recomendado para España de 25.000 €. Realizamos un extenso análisis de sensibilidad para tener en cuenta el impacto de una serie de supuestos incluidos en las estimaciones. En cada uno de estos análisis el resultado estuvo en línea con la conclusión del caso base.

Por su parte, el análisis que incluía otra serie de posibles estrategias de vacunación, descartó la no vacunación y la vacunación exclusivamente con VNC13 al encontrarse ambas dominadas por la opción de vacunación en exclusiva con VNP23 en la población bajo estudio. Estas conclusiones se mantienen incluso considerando el coste de la administración de una dosis de refuerzo con la vacuna VNP23 a los 5 años tras la vacunación. Por otro lado, encontramos que la ratio coste-efectividad de administrar la VNP23 frente a la no vacunación es más beneficiosa para la cohorte de 60 años que para la cohorte de 65 años de edad. El ahorro en costes que proporciona la VNP23 y la ganancia de salud es mayor en individuos de 60 años que en individuos de 65 años.

Destacamos a continuación una serie de aspectos relevantes de este informe que afectan estrechamente el estudio de coste-efectividad: la estimación de la incidencia de la ENI; la efectividad de la VNP23 y de la VNC13; el efecto indirecto por la vacunación de la población pediátrica; y el efecto indirecto en población adulta.

Para la estimación de la incidencia de ENI y NN empleamos datos de vigilancia epidemiológica facilitados por el Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra. Estos datos fueron considerados por los expertos colaboradores de este informe como una mejor aproximación de la incidencia de estas enfermedades que fuentes de información alternativas, como el CMBD. La razón es que dichos datos se basan en casos confirmados por laboratorio, recogidos en un sistema de vigilancia con base poblacional desde el año 2000 y que se valida anualmente por comparación con el CMBD autonómico. La contrapartida es que estos datos se basan en una única C.A. en lugar de en el conjunto del territorio español, y podrían existir variaciones en incidencias entre regiones que no estarían reflejadas en nuestro análisis. Sin embargo, la información detallada de esta fuente de datos nos ha permitido además estimar la incidencia en la población diana de este estudio, es decir, en población mayor inmunocompetente, excluyendo los casos en individuos inmunodeprimidos para los que ya se recomienda el uso de VNC13. Los resultados muestran que la estrategia de vacunación de VNC13 + VNP23 no es coste-efectiva en nuestra población diana, pero demuestran que la recomendación actual de vacunar con VNC13 a personas inmunocomprometidas es altamente coste-efectiva.

La revisión sistemática más reciente acerca de la efectividad de la VNP23 concluye que su efectividad es similar a la de VNC13, tanto para evitar la ENI como la NN, e incluso superior (18). Este resultado

contrasta con las conclusiones de revisiones sistemáticas anteriores que no identificaron efectividad de la VNP23 frente a neumonía neumocócica (28). Dicha divergencia se debe principalmente a que la última revisión excluye una serie de estudios que considera con alto riesgo de sesgo. La controversia en torno a la efectividad de la VNP23 frente a NN, junto al hecho de que varios estudios hayan demostrado que la VNC13 aporta una serie de ventajas desde la perspectiva inmunológica (71) genera dudas sobre el valor de la efectividad de la VNP23. Esta incertidumbre, no obstante, no afecta a los resultados del caso base y comparación principal de este trabajo, ya que al estar incluida la VNP23 en las dos estrategias bajo estudio (vacunación secuencial de VNC13 + VNP23 frente a VNP23 únicamente) los resultados no se ven afectados por el valor de efectividad asumido para la VNP23. El resto de comparaciones que se consideran de manera adicional en este informe y que valoran la inclusión la VNP23 frente a no vacunación o frente a VNC13 únicamente sí dependen estrechamente de la efectividad asumida, para lo que no existe consenso.

Nos encontramos además con la limitación de que el único ECA publicado que estima la efectividad de la VNC13 se realizó frente a no vacunación en población que no era, ni había sido, vacunada con VNP23 (Bonten et al., 2015). Por tanto, se trata de un escenario diferente al de nuestra comparativa que valora una pauta de VNC13 + VNP23 frente a VNP23. Emplear el resultado de efectividad observado en CAPIA en un escenario donde ya se vacuna con VNP23 probablemente sobreestime la efectividad de VNC13. Serían necesarios por tanto estudios que valoren la efectividad incremental de incluir VNC13 de forma secuencial a la VNP23. Hasta ahora los estudios han mostrado una ventaja desde la perspectiva inmunológica de las pautas secuenciales (72,73), pero la evidencia es muy limitada en cuanto a lo que esta pauta, teóricamente aditiva, pueda lograr sobre la protección clínica. Ajustar por esta posible sobreestimación no variaría, sin embargo, la conclusión de este informe, ya que mostraría que la inclusión de la VNC13 es menos coste-efectiva aún de lo estimado en este análisis. Por otro lado, se ha demostrado que la efectividad de la vacuna VNC13 varía con la edad (20), siendo menor en los grupos de edad más avanzada cuando tiene lugar una mayor carga de la enfermedad. Por tanto, se podría estar de nuevo sobreestimando los casos evitados por la administración de esta vacuna al asumir la misma efectividad independientemente de la edad de vacunación.

El efecto indirecto de la vacunación en la población pediátrica sobre la incidencia de la enfermedad en población adulta ha sido objeto de varias investigaciones. Una reciente revisión sistemática concluye que el tiempo necesario tras la implantación de la vacunación universal en niños para conseguir una disminución del 90% en la incidencia de ENI en población de más de 65 años era de 8,9 y 10,3 años para los serotipos contenidos en la vacuna VNC7 y los serotipos adicionales contenidos en la vacuna VNC13, respectivamente (74). No obstante hay otros estudios que cifran en 3-4 años lo que tarda en aparecer el efecto indirecto con buenas coberturas pediátricas [PLOS ONE September 2013 | Volume 10 | Issue 9 | e1001517; JAMA, October 26, 2005—Vol 294, No. 16. N Engl J Med 2003;348:1737–46]. En España, la VNC obtuvo licencia y estuvo disponible para su compra privada desde 2001 (VNC7), 2009 (VNC10) y 2010 (VNC13). Aunque la inclusión en el calendario común de la VNC13 no fue hasta 2015, algunas CC.AA. financiaban la administración de manera universal anteriormente, específicamente, Galicia, desde 2011, y la Comunidad de Madrid, desde 2006 – aunque fue retirada durante dos años a partir de 2012, incluían ya la vacunación antineumocócica en niños de manera universal. En el resto de CC.AA. las coberturas de administración privada han sido muy elevadas. Por ejemplo, en Navarra el porcentaje de menores de 2 años que habían recibido una dosis de VNC7 al final de 2003, 2009 y 2013 era del 25%, 61% and 78%, respectivamente (75). Por tanto, en España nos encontramos ante un escenario heterogéneo en cuanto al tiempo transcurrido tras la administración de vacunación infantil, por lo que estimar la inmunidad comunitaria conferida por la vacunación rutinaria en la infancia resulta complejo. Nuestro caso base excluye este efecto indirecto, asumiendo que la situación actual ya refleja gran parte del efecto indirecto esperado. Por su parte, los análisis de sensibilidad que tuvieron en cuenta diferentes escenarios de inmunidad indirecta refuerzan la conclusión del caso base. Es además importante señalar que algunos estudios demuestran que tras la vacunación rutinaria en niños se produce un aumento de serotipos no vacunales, debido al llamado efecto reemplazo, que hace que la incidencia total de la enfermedad no se vea afectada en poblaciones mayores (76). En Navarra se ha observado una disminución del porcentaje de serotipos cubiertos por la VNC13 en mayores, que actualmente no alcanza el 29% en mayores de 65 años. Este valor, inferior a la estimación empleada en este estudio, puede deberse a la alta cobertura de PCV13 en niños en esta

comunidad antes de su introducción en el calendario infantil, y conllevaría una ratio de coste-efectividad por encima de los 90.000€.

Relacionado con este último punto cabe destacar que los estudios realizados en España sobre el impacto presupuestario de la VNC13 (77,78) incorporan un componente dinámico para capturar el efecto indirecto de la vacunación en personas mayores no vacunadas. Este efecto no es considerado en el resto de evaluaciones realizadas en el resto de países. La incorporación de este efecto en dichos estudios se basa en un modelo epidemiológico, pero no muestran evidencia en base a estudios clínicos que avalen dicho efecto. Existen algunos estudios que han valorado el efecto de la vacunación infantil en niños no vacunados, encontrando que, efectivamente, los niños no vacunados se benefician de la protección indirecta (79). Sin embargo, dicho estudio también encuentran un repunte de casos por serotipos no vacunales debido al efecto reemplazo, lo que nuevamente refleja la problemática compleja de la protección indirecta. Debido a la falta de evidencia clínica sobre el efecto indirecto en población mayor, y el potencial efecto reemplazo que cabría esperar, este informe no incorpora un efecto indirecto en personas mayores no vacunadas.

Los resultados de este trabajo están en línea con los resultados de las evaluaciones económicas realizadas de manera independiente y que valoran escenarios muy parecidos al caso español. En cuanto a los trabajos disponibles para España, contamos con dos estudios publicados financiados por la industria fabricante de VNC13 que estima un ahorro en costes derivado de la introducción de VNC13 (77,78). Estos trabajos incluyen el supuesto del efecto indirecto sobre población mayor no vacunada anteriormente discutido, estiman unas incidencias de enfermedad significativamente por encima de lo considerado en este estudio – basadas en datos del CMBD en población general (en lugar de inmunocompetente) y con una serie de supuestos, entre otros aspectos, sobre los códigos CIE atribuibles, además de emplear valores de cobertura de serotipos cubiertos por VNC13 superiores. Estas diferencias conllevan a una estimación sustancialmente diferente a lo calculado en este informe. Una actualización de dichos estudios facilitado al equipo de trabajo de este informe por parte de la empresa fabricante de VNC13 se sitúa en línea con lo publicado, estimando incluso beneficios económicos más elevados de la inclusión de VNC13 en base a supuestos similares a los discutidos. Por su parte, la empresa fabricante de VNP23 también facilitó al equipo de trabajo de este informe un estudio sobre el coste-efectividad de diversas estrategias de vacunación. En su estudio la

estrategia de vacunar exclusivamente con VNP23 domina a la estrategia de vacunar exclusivamente con VNC13, y la vacunación secuencial de VNC13 + VNP23 frente a VNP23 estaría ligada a un coste por AVAC de 42.259 €, alcanzando por tanto conclusiones similares a los de este estudio.

6. Conclusiones

- Existe evidencia científica sobre la efectividad de VNP23 y VNC13 frente a ENI y NN en población de adultos mayores de 60 años, aunque los datos de prevención contra NN con la vacuna VNP23 siguen siendo objeto de discusión. No existen comparaciones directas de efectividad clínica entre VNP23 y VNC13. Ambas vacunas tienen excelentes perfiles de seguridad.
- Múltiples evaluaciones económicas demuestran que ambas vacunas son coste-efectivas en comparación exclusivamente con la estrategia de no vacunar. Sin embargo, la conclusión sobre qué vacuna, VNC13 o VNP23, es más coste-efectiva varía según parámetros claves y supuestos asumidos en los modelos. No se identificaron análisis de coste-efectividad realizados en España. Los dos estudios más recientes no financiados por la industria no encuentran coste-efectiva la estrategia de añadir VNC13 a VNP23 en población de mayores inmunocompetentes.
- El análisis de coste-efectividad *de novo* realizado en este informe con datos de España concluye que la inclusión de la vacuna VNC13 como complemento a la VNP23 en población de 60 años inmunocompetente no es una opción coste-efectiva en comparación con vacunar exclusivamente con VNP23 a esta población.
- Se estimó que la vacunación con VNC13 además de con VNP23 en población inmunodeprimida conllevaría un ahorro en costes y una mejora en salud, considerándose, por tanto, altamente coste-efectiva en este grupo de población, donde ya se recomienda la vacunación secuencial con VNC13.
- La falta de evidencia sobre la efectividad incremental de la pauta secuencial de administrar VNC13 + VNP23 frente a VNP23 en exclusiva supone una limitación de este análisis, y puede sobreestimar la efectividad de la pauta de vacunación secuencial VNC13 + VNP23. El resultado, si se ajustara por esta posible sobreestimación, estaría en línea con la conclusión de este informe.

7. Recomendaciones

- Se recomienda mantener la estrategia de vacunación actual, acordada en el Consejo Interterritorial del SNS, que consiste en vacunar de manera sistemática con VNP23 a los mayores inmunocompetentes.
- Además, se recomienda mantener la pauta secuencial (VNC13 + VNP23) en personas de cualquier edad de grupos de riesgo que incluyen inmunodeprimidos y personas inmunocompetentes con ciertas condiciones clínicas de base, como fístula de líquido cefalorraquídeo, portadores de implante coclear, antecedentes de enfermedad neumocócica invasora confirmada y cirrosis hepática.
- Se recomienda fortalecer la vigilancia epidemiológica de la enfermedad neumocócica en mayores, tanto en referencia a la evolución de la incidencia como de los serotipos causantes de las enfermedades.
- Se deberá continuar revisando la nueva evidencia que se vaya generando sobre la efectividad de la administración secuencial de las vacunas antineumocócicas, así como en base a la nueva información epidemiológica en España.

Contribución de los autores y revisores externos

Autores

- *Laura Vallejo Torres*. ✉ Economista de la Salud. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Diseño, búsqueda de parámetros, modelización del coste-efectividad y redacción de este informe.
- *Renata Linertová*. Economista de la Salud. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Diseño, revisión de la literatura, extracción y síntesis de datos de coste-efectividad y redacción de este informe.
- *Iván Castilla*. Economista de la Salud. Universidad de la Laguna – Diseño, búsqueda de parámetros, modelización del coste-efectividad y redacción de este informe.
- *Vanesa Ramos García*. Psicóloga. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS) – Revisión de la literatura, extracción y síntesis de datos de efectividad y redacción de este informe.
- *Jesús Castilla Catalán*. Instituto de Salud Pública de Navarra. Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA). CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) – Búsqueda de información, interpretación, y redacción de este informe.
- *Aurelio Barricarte Gurrea*. Instituto de Salud Pública de Navarra. Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA). CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) – Búsqueda de información, interpretación, y redacción de este informe.
- *María Viarce Torres De Mier*. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) – Búsqueda de información, interpretación, y redacción de este informe.

- *Estefanía Herrera Ramos*. Documentalista. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS) – Diseño y ejecución de las estrategias de búsqueda de la revisión de la literatura.
- *Iñaki Imaz Iglesia*. Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Búsqueda de información, interpretación, y redacción 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.

 laura.vallejotorres@sescs.es

Revisores externos

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de los siguientes reconocidos expertos en el tema, para asegurar su calidad, precisión y validez. Las aportaciones realizadas fueron incorporadas al documento sólo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad.

- *Patricia Barber Pérez*. Economista de la Salud. Profesora titular. Departamento de Métodos Cuantitativos en Economía y Gestión. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.
- *José A. Navarro-Alonso*. Pediatra. Jefe del Servicio de Prevención. Consejería de Salud. Región de Murcia. Vaccine Expert, AEMPS & EMA. Vaccine Safety Net, WHO.

Revisión 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 las tecnologías bajo estudio. Las aportaciones realizadas fueron incorporadas al documento sólo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad. En el Anexo se presentan las alegaciones recibidas y, en caso necesario, las respuestas frente a dichas alegaciones.

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.

Los revisores externos declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Referencias

- (1) Campins M, Bayas JM. Presente y futuro de la vacunación antineumocócica en el adulto. La enfermedad neumocócica y su prevención. Caminando hacia el futuro.: Moraga Llop FA; 2010. p. 211-24.
- (2) Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacuna de neumococo. Vacunación en adultos. Recomendaciones. Ministerio de Sanidad y Consumo. Promoción de la Salud y Epidemiología 2004:29-33.
- (3) AEMPS. Pneumo 23, solución inyectable en jeringa precargada. Vacuna antineumocócica de polisacáridos. Ficha técnica 2016 Febrero.
- (4) Pfizer. Prevenar 13 suspensión inyectable. Vacuna antineumocócica polisacárida conjugada (13-valente, adsorbida). Ficha técnica 2014.
- (5) Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. J Clin Epidemiol 2009 Oct;62(10):1013-1020.
- (6) Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2011 Oct 18;;343:d5928.
- (7) Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ 2016 Oct 12;;355:i4919.
- (8) 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 2010 Mar-Apr;24(2):154-170.
- (9) Laura Vallejo Torres. Valor Monetario de un Año de Vida Ajustado por Calidad: Estimación empírica del coste de oportunidad en el Sistema Nacional de Salud. 2016(2015):69.
- (10) Menéndez R, España PP, Pérez-Trallero E, Uranga A, Méndez R, Cilloniz C, et al. The burden of PCV13 serotypes in hospitalized pneumococcal pneumonia in Spain using a novel urinary antigen detection test. CAPA study. Vaccine 2017 Sep 18;;35(39):5264-5270.

- (11) Sistema de Información Microbiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Informe anual del Sistema de Información Microbiológica 2015. Instituto de Salud Carlos III 2016.
- (12) Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015 Mar 19;;372(12):1114-1125.
- (13) Mangen MJ, Rozenbaum MH, Huijts SM, van Werkhoven CH, Postma DF, Atwood M, et al. Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. *European Respiratory Journal* 2015 Nov 9;;46(5):1407-1416.
- (14) Instituto Nacional de Estadística, (INE). Tablas de mortalidad 2015. 2015; .
- (15) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Conjunto Mínimo Básico de Datos. Portal Estadístico. Área de Inteligencia de Gestión. Available at: <http://pestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/publicoSNS/comun/ArbolNodos.aspx?idNodo=6383>.
- (16) Oblique. eSalud - Información económica del sector sanitario. Available at: <http://esalud.oblikue.com/>.
- (17) Sicras-Mainar A, Ibáñez-Nolla J, Cifuentes I, Guijarro P, Navarro-Artieda R, Aguilar L. Retrospective epidemiological study for the characterization of community- acquired pneumonia and pneumococcal pneumonia in adults in a well-defined area of Badalona (Barcelona, Spain). *BMC Infect Dis* 2012 Nov 01;;12:283.
- (18) Gerhard Falkenhorst, Cornelius Remschmidt, Thomas Harder, Eva Hummers-Pradier, Ole Wichmann, Christian Bogdan. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2017 Jan 1;;12(1):e0169368.
- (19) van Hoek AJ, Miller E. Cost-Effectiveness of Vaccinating Immunocompetent ≥ 65 Year Olds with the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in England. *PLoS one* 2016;11(2):e0149540.
- (20) Werkhoven V, H C, Huijts SM, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJM. The Impact of Age on the Efficacy of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Elderly. *Clin Infect Dis* 2015 /12/15;61(12):1835-1838.
- (21) EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model ® version 3.0. 2016.

- (22) Lewin S, Glenton C, Munthe-Kaas H, Carlsen B, Colvin CJ, Gülmezoglu M, et al. Using qualitative evidence in decision making for health and social interventions: an approach to assess confidence in findings from qualitative evidence syntheses (GRADE-CERQual). *PLoS medicine* 2015 Oct;12(10):e1001895.
- (23) Myint Tin Tin Htar, Anke L Stuurman, Germano Ferreira, Cristiano Alicino, Kaatje Bollaerts, Chiara Paganino, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analyses of observational studies. *PLoS One* 2017 May 1;12(5).
- (24) Hannah Kraicer-Melamed, Shauna O'Donnell, Caroline Quach. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2016 Mar 18;34(13):1540-1550.
- (25) Schiffner-Rohe J, Witt A, Hemmerling J, von Eiff C, Leverkus F. Efficacy of PPV23 in Preventing Pneumococcal Pneumonia in Adults at Increased Risk--A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one* 2016;11(1):e0146338.
- (26) Wen-qi Diao, Ning Shen, Pan-xi Yu, Bei-bei Liu, Bei He. Efficacy of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing community-acquired pneumonia among immunocompetent adults: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 2016 Mar 18;34(13):1496-1503.
- (27) Huss A, PhD, Scott P, MSc, Stuck AE, MD, Trotter C, PhD, Egger M, MD MSc. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal* 2009 Jan 6;180(1):48-58.
- (28) Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults (Review). *Cochrane Collaboration* 2013 Jan 1,.
- (29) Tromp KM, Campbell MW, Vazquez A. Recent Developments and Future Directions of Pneumococcal Vaccine Recommendations. *Clinical therapeutics* 2015 May 1;37(5):928-934.
- (30) Cohen O, Knol M, O'Brien Kate. Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV) Product Assessment. *International Vaccine Access Center* 2017 April.

- (31) World Health Organization (WHO), Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Safety of pneumococcal conjugate vaccine. 2006 29-30 November:17-24.
- (32) Ogilvie I, Khoury AE, Cui Y, Dasbach E, Grabenstein JD, Goetghebuer M. Cost-effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in adults: A systematic review of conclusions and assumptions. *Vaccine* 2009;27(36):4891-4904.
- (33) Dirmesropian S, Wood JG, MacIntyre CR, Newall AT. A review of economic evaluations of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in adults and the elderly. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2015 Apr 3;11(4):818-825.
- (34) Porchia BR, Bonanni P, Bechini A, Bonaccorsi G, Boccalini S. Evaluating the costs and benefits of pneumococcal vaccination in adults. *Expert Review of Vaccines* 2017 Feb;16(2):93-107.
- (35) Jiang Y, Gauthier A, Keeping S, Carroll S. Cost-effectiveness of vaccinating the elderly and at-risk adults with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the UK. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 2014 Dec;14(6):913-927.
- (36) Jiang Y, Gauthier A, Annemans L, van der Linden M, Nicolas-Spony L, Bresse X. A public health and budget impact analysis of vaccinating at-risk adults and the elderly against pneumococcal diseases in Germany. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 2012 Oct 1;12(5):631-643.
- (37) Rozenbaum MH, Hak E, van der Werf, Tjip S, Postma MJ. Results of a cohort model analysis of the cost-effectiveness of routine immunization with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine of those aged ≥ 65 years in the Netherlands. *Clinical Therapeutics* 2010;32(8):1517-1532.
- (38) Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, Raymund M, Nuorti JP, Zimmerman RK. Cost-effectiveness of Adult Vaccination Strategies Using Pneumococcal Conjugate Vaccine Compared With Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. *JAMA* 2012 Feb 22;307(8):804-812.
- (39) Boccalini S, Bechini A, Levi M, Tiscione E, Gasparini R, Bonanni P. Cost-effectiveness of new adult pneumococcal vaccination strategies in Italy. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2013 Mar 18;9(3):699-706.

- (40) Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, Raymund M, Lee BY, Zimmerman RK. Modeling of cost effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination strategies in U.S. older adults. *American journal of preventive medicine* 2013 Apr;44(4):373-381.
- (41) Hoshi S, Kondo M, Okubo I. Economic Evaluation of Immunisation Programme of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine and the Inclusion of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in the List for Single-Dose Subsidy to the Elderly in Japan. *PloS one* 2015;10(10):e0139140.
- (42) Stoecker C, Kim L, Gierke R, Pilishvili T. Incremental Cost-Effectiveness of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine for Adults Age 50 Years and Older in the United States. *J GEN INTERN MED* 2016 Aug;31(8):901-908.
- (43) Pradas Velasco R, Villar FA, Mar J. Mathematical models for economic evaluation: dynamic models based on differential equations. *Gaceta sanitaria / S.E.S.P.A.S* 2009 Sep;23(5):473.
- (44) Simonsen L, Taylor RJ, Schuck-Paim C, Lustig R, Haber M, Klugman KP. Effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on admissions to hospital 2 years after its introduction in the USA: a time series analysis. *Lancet Respir Med* 2014 May;2(5):387-394.
- (45) Nelson JC, Jackson M, Yu O, Whitney CG, Bounds L, Bittner R, et al. Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccine on rates of community acquired pneumonia in children and adults. *Vaccine* 2008 Sep 08;26(38):4947-4954.
- (46) Rodrigo C, Bewick T, Sheppard C, Greenwood S, Mckeever TM, Trotter CL, et al. Impact of infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotypes in adult pneumonia. *Eur Respir J* 2015 Jun;45(6):1632-1641.
- (47) Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MPE, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* 2015 May 1;15(5):535-543.
- (48) van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, Stowe J, Gates P, George R, et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *Journal of Infection* 2012 July 1;65(1):17-24.
- (49) Fedson DS, Nicolas-Spony L, Klemets P, van der Linden M, Marques A, Salleras L, et al. Pneumococcal polysaccharide

vaccination for adults: new perspectives for Europe. Expert review of vaccines 2011 Aug;10(8):1143-1167.

(50) Vila-Corcoles A. Advances in Pneumococcal Vaccines: What are the Advantages for the Elderly? Drugs Aging 2007;24(10):791-800.

(51) National Health Service (. Pneumococcal vaccine, 2016; Available at: <https://www.nhs.uk/Conditions/vaccinations/Pages/pneumococcal-vaccination.aspx#The>. Accessed 20/11/, 2017.

(52) Gilchrist SAN, Nanni A, Levine O. Benefits and effectiveness of administering pneumococcal polysaccharide vaccine with seasonal influenza vaccine: an approach for policymakers. American journal of public health 2012 Apr;102(4):596-605.

(53) Fernandez E, Krueger P, Loeb M. Predictors of health decline in older adults with pneumonia: findings from the Community Acquired Pneumonia Impact Study. BMC geriatrics 2010;10(1):1.

(54) Eilers R, Krabbe PFM, de Melker HE. Attitudes of Dutch general practitioners towards vaccinating the elderly: less is more? BMC Family Practice 2015 Oct 28;16(1):158.

(55) Blasi F, Mantero M, Santus P, Tarsia P. Understanding the burden of pneumococcal disease in adults. Clinical Microbiology and Infection 2012 Oct;18:7-14.

(56) Lode H, Ludwig E, Kassianos G. Pneumococcal Infection — Low Awareness as a Potential Barrier to Vaccination: Results of a European Survey. Adv Therapy 2013 Apr;30(4):387-405.

(57) Badertscher N, Morell S, Rosemann T, Tandjung R. General practitioners' experiences, attitudes, and opinions regarding the pneumococcal vaccination for adults: a qualitative study. International journal of general medicine 2012;5:967.

(58) Schneeberg A, Bettinger JA, McNeil S, Ward BJ, Dionne M, Cooper C, et al. Knowledge, attitudes, beliefs and behaviours of older adults about pneumococcal immunization, a Public Health Agency of Canada/Canadian Institutes of Health Research Influenza Research Network (PCIRN) investigation. BMC Public Health 2014 Jan 1;14(1):442.

(59) Klett-Tammen CJ, Krause G, Seefeld L, Ott JJ. Determinants of tetanus, pneumococcal and influenza vaccination in the elderly: a representative cross-sectional study on knowledge, attitude and practice (KAP). BMC public health 2016;16:121.

- (60) MacDougall DM, Halperin BA, MacKinnon-Cameron D, Li L, McNeil SA, Langley JM, et al. The challenge of vaccinating adults: attitudes and beliefs of the Canadian public and healthcare providers. *BMJ open* 2015;5(9):e009062.
- (61) Johnson DR, Nichol KL, Lipczynski K. Barriers to Adult Immunization. *The American Journal of Medicine* 2008;121(7):S35.
- (62) Rehm SJ, File TM, Metersky M, Nichol KL, Schaffner W. Identifying barriers to adult pneumococcal vaccination: an NFID task force meeting. *Postgraduate medicine* 2012 May;124(3):71-79.
- (63) Jonathan Planton, Jennifer O. Meyer, Barbara J. Edlund. Recommended Routine Vaccinations for Older Adults. *Journal of Gerontological Nursing* 2012 Jul;38(7):16.
- (64) Eilers R, Krabbe PFM, de Melker HE. Motives of Dutch persons aged 50 years and older to accept vaccination: a qualitative study. *BMC Public Health* 2015 May 16;15(1):493.
- (65) Kohlhammer Y, Schnoor M, Schwartz M, Raspe H, Schäfer T. Determinants of influenza and pneumococcal vaccination in elderly people: a systematic review. *Public Health* 2007;121(10):742-751.
- (66) Jones KL, Hammer AL, Swenson C, Appel A, Phibbs S, Hill F, et al. Improving adult immunization rates in primary care clinics. *Nursing economic* 2008 Nov;26(6):404.
- (67) Farmer GC, Papachristou T, Gotz C, Yu F, Tong D. Does Primary Language Influence the Receipt of Influenza and Pneumococcal Immunizations Among Community-Dwelling Older Adults? *Journal of Aging and Health* 2010 Dec;22(8):1158-1183.
- (68) Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014 Sep 19;63(37):822-825.
- (69) Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Interim JCVI statement on adult pneumococcal vaccination in the UK; 2015 Noviembre.
- (70) European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine Schedule. 2017; Available at: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>.
- (71) Namkoong H, Funatsu Y, Oishi K, Akeda Y, Hiraoka R, Takeshita K, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of

polysaccharide and protein-conjugated pneumococcal vaccines among the elderly aged 80 years or older in Japan: an open-labeled randomized study. *Vaccine* 2015 Jan 03;33(2):327-332.

(72) Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, Strout C, Jansen KU, Trammel J, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age. *Vaccine* 2014 Apr 25;32(20):2364-2374.

(73) Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2013 Aug 2;31(35):3585-3593.

(74) Shiri T, Datta S, Madan J, Tsertsvadze A, Royle P, Keeling MJ, et al. Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health* 2017 Jan;5(1):e59.

(75) Marcela Guevara, Carmen Ezpeleta, Alberto Gil-Setas, Luis Torroba, Xabier Beristain, Aitziber Aguinaga, et al. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013. *Vaccine* 2014 May 7;32(22):2553-2562.

(76) Naucner P, Galanis I, Morfeldt E, Darenberg J, Örtqvist Å, Henriques-Normark B. Comparison of the impact of PCV10 or PCV13 on invasive pneumococcal disease in equivalent populations. *Clin Infect Dis* 2017 Aug 03,.

(77) Pradas R, Gil de Miguel A, Álvaro A, Gil-Prieto R, Lorente R, Méndez C, et al. Pradas 2013. *BMC infectious diseases* 2013;13(1):175.

(78) Lorente Antoñanzas R, Varona Malumbres JL, Antoñanzas Villar F, Rejas Gutiérrez J. [A Dynamic Model to Estimate the Budget Impact of a Pneumococcal Vaccination Program in a 65 Year-old immunocompetent Spanish Cohort with 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine]. *Rev Esp Salud Publica* 2016 Jan 18;90:E14.

(79) Guevara M, Barricarte A, Torroba L, Herranz M, Gil-Setas A, Gil F, et al. Direct, indirect and total effects of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in children in Navarra, Spain, 2001 to 2014: cohort and case-control study. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2016;21(14):1.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha inicial	Fecha acceso	Nº de resultados*	Nº de resultados total
Medline (all)	Ovid	1946	30/03/2017	145+378+452	975
EMBASE	Elsevier	1974	31/03/2017	174+383+394	951
CINAHL	EBSCOhost	1982	31/03/2017	56+74+139	269
COCHRANE	Wiley	1995	03/04/2017	28+88+84+369	569
HBE	EBSCOhost	1922	03/04/2017	76	76
Pubmed	NLM	01/01/2010	04/04/2017	110	110
TOTAL con duplicados					2845
TOTAL sin duplicados					1816
<i>* Filtros aplicados: revisiones sistemáticas, evaluaciones económicas y ensayos clínicos. Para recuperar las Revisiones Sistemáticas (RS) se ha aplicado el filtro DARE, para recuperar las evaluaciones económicas (EE) se ha aplicado el filtro NHSEED y para recuperar los ensayos clínicos se ha aplicado el filtro de SIGN en EMBASE y CINAHL. En Medline, se aplicó el filtro para ECAs desarrollado por la CATDH. En la Cochrane Library se recuperó la información tanto del apartado de Reviews (tanto de la Cochrane como otros reviews que tienen disponibles en la base) como del de Evaluaciones económicas, HTA reports y Trials. En la HBE (Health Elite Bussiness) no se aplicó ningún filtro y en el Pubmed se aplicó el systematic [sbj] y restricción de tiempo.</i>					

MEDLINE – Ovid SP

1	(Invasive pneumococcal disease or IPD or pneumococcal infection\$ or pneumococcal pneumonia or pneumococcal disease\$ or pneumoniae or sepsis or bacteremia).mp.
2	((pneumococcal adj3 (invasive or infection* pneumonia or bacteremia or disease)) or (pneumococcal adj (pneumonia or disease or invasive))) .mp.

3	exp Pneumococcal infections/ or exp Pneumonia, pneumococcal/ or exp streptococcus pneumoniae/ or exp sepsis/ or exp Bacteremia/
4	exp Pneumococcal Vaccines/ or exp Vaccines/ or exp Pneumococcal Infections/prevention or exp Vaccination/ or (Vaccination or Immunizat* or Immunizat* or Vaccine).mp.
5	(13-valent pneumococcal vaccine or 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine or Pneumococcal Vaccin* or pneumococcus vaccine or moniarix or pcv 13 or pcv13 or phid cv or phid cv vaccine or pneu immune or pneumo 23 or pneumo 23 imovax or pneumococcal 13 valent conjugate vaccine or pneumococcal 23 valent conjugate vaccine or pneumococcal conjugate vaccine or pneumococcal conjugate vaccin* or pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine or 13 valent, adsorbed or pneumococcal saccharide conjugated vaccine or pneumococcal vaccine* or pneumococcus polysaccharide vaccine or pneumopur or pneumovax or pneumovax 23 or pneumovax ii or pneu immune or pneu imune or pneu imune 23 or pneu-imune 23 or prevenar or prevenar 13 or prevenar13 or prevnar or prevnar 13 or streptococcus pneumoniae vaccine or streptopur or streptorix or synflorix).mp.
6	((vaccination adj (strateg\$ or efficac\$ or effectiv\$ or program\$)) or vaccine efficacy).mp.
7	((("60" or "65" or 60-65) adj (elder* or adult* or aged or age or old or older or over or year*)) or elder* or adult*).mp.
8	1 or 2 or 3
9	4 or 5 or 6
10	7 and 8 and 9
12	Randomized Controlled Trial.pt.
13	Pragmatic Clinical Trial.pt.
14	exp Randomized Controlled Trials as Topic/
15	Randomized Controlled Trial/
16	Randomization/
17	Random Allocation/
18	Double-Blind Method/
19	single-Blind Method/
20	Placebos/
21	(random* or sham or placebo*).ti,ab,hw,kf,kw.
22	((singl* or doubl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf,kw.
23	((tripl* or trebl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf,kw.
24	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23

25	10 and 24
26	systematic\$ review\$.ti,ab.
27	meta-analysis as topic/
28	meta-analytic\$.ti,ab.
29	meta-analysis.ti,ab,pt.
30	metanalysis.ti,ab.
31	metaanalysis.ti,ab.
32	meta analysis.ti,ab.
33	meta-synthesis.ti,ab.
34	metasynthesis.ti,ab.
35	meta synthesis.ti,ab.
36	meta-regression.ti,ab.
37	metaregression.ti,ab.
38	meta regression.ti,ab.
39	(synthes\$ adj3 literature).ti,ab.
40	(synthes\$ adj3 evidence).ti,ab.
41	integrative review.ti,ab.
42	data synthesis.ti,ab.
43	(research synthesis or narrative synthesis).ti,ab.
44	(systematic study or systematic studies).ti,ab.
45	(systematic comparison\$ or systematic overview\$).ti,ab.
46	evidence based review.ti,ab.
47	comprehensive review.ti,ab.
48	critical review.ti,ab.
49	quantitative review.ti,ab.
50	structured review.ti,ab.
51	realist review.ti,ab.
52	realist synthesis.ti,ab.
53	26 or 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
54	review.pt.
55	medline.ab.

56	pubmed.ab.
57	cochrane.ab.
58	embase.ab.
59	cinahl.ab.
60	psyc?lit.ab.
61	psyc?info.ab.
62	(literature adj3 search\$).ab.
63	(database\$ adj3 search\$).ab.
64	(bibliographic adj3 search\$).ab.
65	(electronic adj3 search\$).ab.
66	(electronic adj3 database\$).ab.
67	(computeri?ed adj3 search\$).ab.
68	(internet adj3 search\$).ab.
69	included studies.ab.
70	(inclusion adj3 studies).ab.
71	inclusion criteria.ab.
72	selection criteria.ab.
73	predefined criteria.ab.
74	predetermined criteria.ab.
75	(assess\$ adj3 (quality or validity)).ab.
76	(select\$ adj3 (study or studies)).ab.
77	(data adj3 extract\$).ab.
78	extracted data.ab.
79	(data adj2 abstracted).ab.
80	(data adj3 abstraction).ab.
81	published intervention\$.ab.
82	((study or studies) adj2 evaluat\$).ab.
83	(intervention\$ adj2 evaluat\$).ab.
84	confidence interval\$.ab.
85	heterogeneity.ab.
86	pooled.ab.
87	pooling.ab.
88	odds ratio\$.ab.

89	(Jadad or coding).ab.
90	or/55-89
91	54 and 90
92	review.ti.
93	90 and 92
94	(review\$ adj4 (papers or trials or studies or evidence or intervention\$ or evaluation\$)).ti,ab.
95	53 or 91 or 93 or 94
96	letter.pt.
97	editorial.pt.
98	comment.pt.
99	96 or 97 or 98
100	95 not 99
101	exp animals/ not humans/
102	100 not 101
103	10 and 102
104	Economics/
105	exp "costs and cost analysis"/
106	Economics, Dental/
107	exp economics, hospital/
108	Economics, Medical/
109	Economics, Nursing/
110	Economics, Pharmaceutical/
111	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmaco-economic\$).ti,ab.
112	(expenditure\$ not energy).ti,ab.
113	value for money.ti,ab.
114	budget\$.ti,ab.
115	104 or 105 or 106 or 107 or 108 or 109 or 110 or 111 or 112 or 113 or 114
116	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.
117	(metabolic adj cost).ti,ab.
118	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.
119	116 or 117 or 118

120	115 not 119
121	letter.pt.
122	editorial.pt.
123	historical article.pt.
124	121 or 122 or 123
125	120 not 124
126	exp animals/ not humans/
127	125 not 126
128	bmj.jn.
129	"cochrane database of systematic reviews".jn.
130	health technology assessment winchester england.jn.
131	128 or 129 or 130
132	127 not 131
133	10 and 132
134	133 not 103
135	103 or 133
136	25 not 135

EMBASE

#1	'invasive pneumococcal disease':ti,ab OR 'ipd':ti,ab OR 'pneumococcal infection':ti,ab OR 'pneumococcal pneumonia':ti,ab OR 'pneumococcal disease':ti,ab OR 'pneumoniae':ti,ab OR 'sepsis':ti,ab OR bacteremia:ti,ab
#2	(pneumococcal NEAR/3 (invasive OR infection* OR pneumonia OR bacteremia OR disease)):ti ,ab OR (pneumococcal NEAR/1 (pneumonia OR disease OR invasive)):ti,ab
#3	'streptococcus pneumoniae infection':ti,ab OR 'infection, pneumococcal':ti,ab OR 'invasive pneumococcal disease':ti,ab OR 'pneumococcal infection':ti,ab OR 'pneumococcal infections':ti,ab OR 'pneumococci infection':ti,ab OR 'pneumococcosis':ti,ab OR 'pneumococcus infection':ti,ab OR 'streptococcus pneumonia':ti,ab OR 'streptococcus pneumoniae pneumonia':ti,ab OR 'pneumococcal pneumonia':ti,ab OR 'pneumococcic pneumonia':ti,ab OR 'pneumococcus pneumonia':ti,ab OR 'pneumonia, pneumococcal':ti,ab OR 'pneumonia, streptococcus':ti,ab OR 'streptococcal pneumonia':ti,ab OR 'diplococcus pneumoniae':ti,ab

	OR 'micrococcus pneumoniae':ti,ab OR 'pneumococcus':ti,ab OR 'pneumococcus pneumococcus':ti,ab OR 'pneumococcus pneumoniae':ti,ab OR 'streptococcus pneumoniae':ti,ab OR 'sepsis':ti,ab OR 'sepsis syndrome':ti,ab OR 'septic disease':ti,ab OR 'bacteraemia':ti,ab OR 'bacteremia':ti,ab OR bacteriemia:ti,ab
#4	'pneumococcal vaccination'/exp OR 'pneumococcus vaccine'/exp
#5	'13-valent pneumococcal vaccine' OR '23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine' OR 'pneumococcal vaccin*' OR 'pneumococcus vaccine' OR 'moniarix' OR 'pcv 13' OR 'pcv13' OR 'phid cv' OR 'phid cv vaccine' OR 'pneu immune' OR 'pneumo 23' OR 'pneumo 23 imovax' OR 'pneumococcal 13 valent conjugate vaccine' OR 'pneumococcal 23 valent conjugate vaccine' OR 'pneumococcal conjugate vaccine' OR 'pneumococcal conjugate vaccin*' OR 'pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine' OR '13 valent, adsorbed' OR 'pneumococcal saccharide conjugated vaccine' OR 'pneumococcal vaccine*' OR 'pneumococcus polysaccharide vaccine' OR 'pneumopur' OR 'pneumovax' OR 'pneumovax 23' OR 'pneumovax ii' OR 'pnu immune' OR 'pnu imune' OR 'pnu imune 23' OR 'pnu-imune 23' OR 'prevenar' OR 'prevenar 13' OR 'prevenar13' OR 'prevnar' OR 'prevnar 13' OR 'streptococcus pneumoniae vaccine' OR 'streptopur' OR 'streptorix' OR synflorix:ti,ab
#6	immunizat*:ti,ab OR immunisat*:ti,ab OR vaccine:ti,ab OR vaccination:ti,ab OR 'vaccination policy':ti,ab OR 'vaccination program':ti,ab OR 'vaccination programme':ti,ab OR 'vaccinotherapy':ti,ab
#7	(vaccination NEAR/1 (strateg* OR efficac* OR effectiv* OR program*)):ti,ab,de OR 'vaccine efficacy':ti,ab,de
#8	((60 OR 65 OR '60 65') NEAR/1 (elder* OR adult* OR aged OR age OR old OR older OR over OR year *)):ti,ab OR elder*:ti,ab,de OR adult*:ti,ab,de
#9	#1 OR #2 OR #3
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7
#11	#8 AND #9 AND #10
#12	'systematic review':ti,ab
#13	'systematic* literature review*':ti,ab
#14	'systematic review'
#15	'systematic review (topic)'
#16	'meta analysis'

#17	'meta analysis (topic)'
#18	'meta analytic*':ti,ab
#19	'meta analysis':ti,ab
#20	metanalysis:ti,ab
#21	metaanalysis:ti,ab
#22	'meta analysis':ti,ab
#23	'meta synthesis':ti,ab
#24	metasynthesis:ti,ab
#25	'meta synthesis':ti,ab
#26	'meta regression':ti,ab
#27	metaregression:ti,ab
#28	'meta regression':ti,ab
#29	(synthes* NEAR/3 literature):ti,ab
#30	(synthes* NEAR/3 evidence):ti,ab
#31	(synthes* NEAR/2 qualitative):ti,ab
#32	'integrative review':ti,ab
#33	'data synthesis':ti,ab
#34	'research synthesis':ti,ab OR 'narrative synthesis':ti,ab
#35	'systematic study':ti,ab OR 'systematic studies':ti,ab
#36	'systematic comparison*':ti,ab OR 'systematic overview*':ti,ab
#37	(systematic NEAR/2 search*):ti,ab
#38	'systematic* literature research*':ti,ab
#39	(review NEAR/3 'scientific literature'):ti,ab
#40	('literature review' NEAR/2 'side effect*'):ti,ab
#41	('literature review' NEAR/2 'adverse effect*'):ti,ab
#42	('literature review' NEAR/2 'adverse event'):ti,ab
#43	('evidence-based' NEAR/2 'review'):ti,ab
#44	'comprehensive review':ti,ab
#45	'critical review':ti,ab
#46	'critical analysis':ti,ab
#47	'quantitative review':ti,ab
#48	'structured review':ti,ab
#49	'realist review':ti,ab

#50	'realist synthesis':ti,ab
#51	(pooled NEAR/2 analysis):ti,ab
#52	('pooled data' NEAR/6 (studies OR trials)):ti,ab
#53	medline:ti,ab AND (inclusion NEAR/3 criteria):ti,ab
#54	(search NEAR/1 (strateg* OR term*)):ti,ab
#55	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #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
#56	medline:ab
#57	pubmed:ab
#58	cochrane:ab
#59	embase:ab
#60	cinahl:ab
#61	psyc*lit:ab
#62	psyc*info:ab
#63	'lilacs':ab
#64	(literature NEAR/3 search*):ab
#65	(database* NEAR/3 search*):ab
#66	(bibliographic NEAR/3 search*):ab
#67	(electronic NEAR/3 search*):ab
#68	(electronic NEAR/3 database*):ab
#69	(computeri*ed NEAR/3 search*):ab
#70	('internet' NEAR/3 search*):ab
#71	'included studies':ab
#72	(inclusion NEAR/3 studies):ab
#73	'inclusion criteria':ab
#74	'selection criteria':ab
#75	'predefined criteria':ab
#76	'predetermined criteria':ab
#77	(assess* NEAR/3 (quality OR validity)):ab
#78	(select* NEAR/3 (study OR studies)):ab

#79	(data NEAR/3 extract*):ab
#80	'extracted data':ab
#81	(data NEAR/2 abstracted):ab
#82	(data NEAR/3 abstraction):ab
#83	'published intervention*':ab
#84	((study OR studies) NEAR/2 evaluat*):ab
#85	(intervention* NEAR/2 evaluat*):ab
#86	'confidence interval*':ab
#87	heterogeneity:ab
#88	pooled:ab
#89	pooling:ab
#90	'odds ratio*':ab
#91	jadad:ab OR coding:ab
#92	'evidence based':ti,ab
#93	#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 OR #70 OR #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
#94	review.it
#95	#93 AND #94
#96	review:ti
#97	#93 AND #96
#98	(review* NEAR/10 (papers OR trials OR 'trial data' OR studies OR evidence OR intervention* OR evaluation* OR outcome* OR findings)):ti,ab
#99	(retriev* NEAR/10 (papers OR trials OR 'trial data' OR studies OR evidence OR intervention* OR evaluation* OR outcome* OR findings)):ti,ab
#100	#55 OR #95 OR #97 OR #98 OR #99
#101	letter.it
#102	editorial.it
#103	#101 OR #102
#104	#100 NOT #103
#105	animal OR nonhuman NOT 'human'/exp

#106	#104 NOT #105
#107	'cochrane database of systematic reviews':jt OR 'the cochrane database of systematic reviews':jt
#108	#106 NOT #107
#109	'conference abstract':it
#110	#108 NOT #109
#111	'health economics'
#112	'economic evaluation'/exp
#113	'health care cost'/exp
#114	'pharmacoeconomics'
#115	#111 OR #112 OR #113 OR #114
#116	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
#117	expenditure*:ti,ab NOT energy:ti,ab
#118	(value NEAR/2 money):ti,ab
#119	budget*:ti,ab
#120	#116 OR #117 OR #118 OR #119
#121	#115 OR #120
#122	letter:it
#123	editorial:it
#124	note:it
#125	#122 OR #123 OR #124
#126	#121 NOT #125
#127	(metabolic NEAR/1 cost):ti,ab
#128	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ti,ab
#129	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ti,ab
#130	#127 OR #128 OR #129
#131	#126 NOT #130
#132	'animal'/de
#133	'animal experiment'/exp
#134	'nonhuman'/de
#135	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
#136	#132 OR #133 OR #134 OR #135
#137	'human'/exp
#138	'human experiment'
#139	#137 OR #138
#140	#136 NOT (#136 AND #139)
#141	#131 NOT #140
#142	'09598146':is
#143	1469493x:is OR 13665278:is
#144	17561833:is
#145	#142 OR #143 OR #144
#146	#141 NOT #145
#147	'conference abstract':it
#148	#146 NOT #147
#149	'clinical trial'/de
#150	'randomized controlled trial'/de
#151	'controlled clinical trial'/de
#152	'multicenter study'/de
#153	'phase 3 clinical trial'/de
#154	'phase 4 clinical trial'/de
#155	'randomization'/exp
#156	'single blind procedure'/de
#157	'double blind procedure'/de
#158	'crossover procedure'/de
#159	'placebo'/de
#160	'randomi*ed controlled trial*':ti,ab
#161	rct:ti,ab
#162	(random* NEAR/2 allocat*):ti,ab
#163	'single blind*':ti,ab
#164	'double blind*':ti,ab
#165	((treble OR triple) NEAR/1 blind*):ti,ab

#166	placebo*:ti,ab
#167	'prospective study'/de
#168	#149 OR #150 OR #151 OR #152 OR #153 OR #154 OR #155 OR #156 OR #157 OR #158 OR #159 OR #160 OR #161 OR #162 OR #163 OR #164 OR #165 OR #166 OR #167
#169	'case study'/de
#170	'case report':ti,ab
#171	'abstract report'/de OR 'letter'/de
#172	'conference paper'/it
#173	'conference abstract'/it
#174	'conference proceeding'/it
#175	'editorial'/it
#176	'letter'/it
#177	'note'/it
#178	#169 OR #170 OR #171 OR #172 OR #173 OR #174 OR #175 OR #176 OR #177
#179	#168 NOT #178
#180	#11 AND #110
#181	#11 AND #148
#182	#11 AND #179
#183	#180 OR #181
#184	#182 OR #183
#185	#184 NOT #183

CINAHL – EBSCOhost

S1	(Invasive pneumococcal disease OR IPD OR pneumococcal infection\$ OR pneumococcal pneumonia OR pneumococcal disease\$ OR pneumoniae)
S2	((pneumococcal N3 (invasive OR infection* pneumonia OR bacteremia OR disease)) OR (pneumococcal N1 (pneumonia OR disease OR invasive)))
S3	MH Pneumococcal infections OR MH Pneumonia, pneumococcal OR MH streptococcus pneumoniae
S4	MH Pneumococcal Vaccines OR MH Vaccines OR MH Pneumococcal Infectionsprevention OR MH Vaccination OR (Vaccination OR Immunizat* OR Immunisat* OR Vaccine)

S5	(13-valent pneumococcal vaccine OR 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine OR Pneumococcal Vaccin* OR pneumococcus vaccine OR moniarix OR pcv 13 OR pcv13 OR phid cv OR phid cv vaccine OR pneu immune OR pneumo 23 OR pneumo 23 imovax OR pneumococcal 13 valent conjugate vaccine OR pneumococcal 23 valent conjugate vaccine OR pneumococcal conjugate vaccine OR pneumococcal conjugate vaccin* OR pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine OR 13 valent, adsorbed OR pneumococcal saccharide conjugated vaccine OR pneumococcal vaccine* OR pneumococcus polysaccharide vaccine OR pneumopur OR pneumovax OR pneumovax 23 OR pneumovax ii OR pneu immune OR pneu imune OR pneu imune 23 OR pneu-imune 23 OR prevenar OR prevenar 13 OR prevenar13 OR prevnar OR prevnar 13 OR streptococcus pneumoniae vaccine OR streptopur OR streptorix OR synflorix)
S6	((vaccination N1 (strateg\$ OR efficac\$ OR effectiv\$ OR program\$)) OR vaccine efficacy)
S7	((("60" OR "65" OR 60-65) N1 (elder* OR adult* OR aged OR age OR old OR older OR over OR year*)) OR elder* OR adult*)
S8	S1 OR S2 OR S3
S9	S4 OR S5 OR S6
S10	S7 AND S8 AND S9
S11	(MH "Meta Analysis")
S12	TI metaanaly* or AB metaanaly*
S13	TI meta-analy* or AB meta-analy*
S14	AB cochrane or TI cochrane
S15	PT nursing interventions
S16	PT systematic review
S17	TI review* or TI overview*
S18	(MH "Literature Review+")
S19	(MH "Literature Searching+") or (MH "Computerized Literature Searching+")
S20	TX synthes* N3 literature* or TX synthes* N3 research or TX synthes* N3 studies or TX synthes* N3 data
S21	TX medline or medlars or embase or scisearch or psycinfo or psychinfo or psychlit or psychlit
S22	TX pooled analy* or TX data N2 pool*
S23	TX hand N2 search* or TX manual N2 search* or TX database* N2 search* or TX computer* N2 search*

S24	(MH "Reference Databases+") or (MH "Reference Databases, Health+")
S25	TX electronic* N2 database* or TX electronic* N2 data base* or TX bibliographic* N2 database* or TX bibliographic* N2 data base*
S26	PT review
S27	AB systematic* or AB methodologic* or AB quantitative* or AB research* or AB literature* or AB studies or AB trial* or AB effective*
S28	S27 and S26
S29	PT BOOK REVIEW
S30	SO COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS
S31	MH "Economics+"
S32	MH "Financial Management+"
S33	MH "Financial Support+"
S34	MH "Financing, Organized+"
S35	MH "Business+"
S36	S32 OR S33 or S34 OR S35
S37	S31 NOT S36
S38	MH "Health Resource Allocation"
S39	MH "Health Resource Utilization"
S40	S38 OR S39
S41	S37 OR S40
S42	TI (cost or costs or economic* or pharmacoeconomic* or price* or pricing*) OR AB (cost or costs or economic* or pharmacoeconomic* or price* or pricing*)
S43	S41 OR S42
S44	PT editorial
S45	PT letter
S46	PT commentary
S47	S44 OR S45 OR S46
S48	S43 NOT S47
S49	MH "Animal Studies"
S50	(ZT "doctoral dissertation") or (ZT "masters thesis")
S51	S48 NOT (S49 OR S50)
S52	(MH "Clinical Trials+")

S53	PT Clinical trial
S54	TX clinic* n1 trial*
S55	TX ((singl* n1 blind*) or (singl* n1 mask*)) or TX ((doubl* n1 blind*) or (doubl* n1 mask*)) or TX ((tripl* n1 blind*) or (tripl* n1 mask*)) or TX ((trebl* n1 blind*) or (trebl* n1 mask*))
S56	TX randomi* control* trial*
S57	(MH "Random Assignment")
S58	TX random* allocat*
S59	TX placebo*
S60	(MH "Placebos")
S61	(MH "Quantitative Studies")
S62	TX allocat* random*
S63	S52 or S53 or S54 or S55 or S56 or S57 or S58 or S59 or S60 or S61 or S62
S64	S10 AND S51

Cochrane Library	
1	(Invasive pneumococcal disease or IPD or pneumococcal infection* or pneumococcal pneumonia or pneumococcal disease* or pneumoniae or sepsis or bacteremia)
2	((pneumococcal NEXT (invasive or infection* pneumonia or bacteremia or disease)) or (pneumococcal NEXT (pneumonia or disease or invasive)))
3	[mh "Pneumococcal Infections"] or [mh "Pneumonia, pneumococcal"] or [mh "streptococcus pneumoniae"]
4	[mh "Pneumococcal Vaccines"] or [mh Vaccines] or [mh "Pneumococcal Infections/prevention"] or [mh Vaccination] or (Vaccination or Immunizat* or Immunisat* or Vaccine)
5	(13-valent pneumococcal vaccine or 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine or Pneumococcal Vaccin* or pneumococcus vaccine or moniarix or pcv 13 or pcv13 or phid cv or phid cv vaccine or pneu immune or pneumo 23 or pneumo 23 imovax or pneumococcal 13 valent conjugate vaccine or pneumococcal 23 valent conjugate vaccine or pneumococcal conjugate vaccine or pneumococcal conjugate vaccin* or pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine or 13 valent, adsorbed or pneumococcal saccharide conjugated vaccine or pneumococcal vaccine* or pneumococcus polysaccharide vaccine or pneumopur or pneumovax or pneumovax 23 or pneumovax ii or pneu immune or pneu imune or pneu imune 23 or pneu-imune 23 or prevenar or

	prevenar 13 or prevenar13 or prevnar or prevnar 13 or streptococcus pneumoniae vaccine or streptopur or streptorix or synflorix)
6	((vaccination NEXT (strateg* or efficac* or effectiv* or program*)) or vaccine efficacy)
7	((("60" or "65" or 60-65) NEXT (elder* or adult* or aged or age or old or older or over or year*)) or elder* or adult*)
8	1 or 2 or 3
9	4 or 5 or 6
10	7 and 8 and 9

Health Bussiness Elite – EBSCOhost	
S1	(Invasive pneumococcal disease OR IPD OR pneumococcal infection\$ OR pneumococcal pneumonia OR pneumococcal disease\$ OR pneumoniae)
S2	((pneumococcal N3 (invasive OR infection* pneumonia OR bacteremia OR disease)) OR (pneumococcal N1 (pneumonia OR disease OR invasive)))
S3	MH Pneumococcal infections OR MH Pneumonia, pneumococcal OR MH streptococcus pneumoniae
S4	MH Pneumococcal Vaccines OR MH Vaccines OR MH Pneumococcal Infectionsprevention OR MH Vaccination OR (Vaccination OR Immunizat* OR Immunisat* OR Vaccine)
S5	(13-valent pneumococcal vaccine OR 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine OR Pneumococcal Vaccin* OR pneumococcus vaccine OR moniarix OR pcv 13 OR pcv13 OR phid cv OR phid cv vaccine OR pneu immune OR pneumo 23 OR pneumo 23 imovax OR pneumococcal 13 valent conjugate vaccine OR pneumococcal 23 valent conjugate vaccine OR pneumococcal conjugate vaccine OR pneumococcal conjugate vaccin* OR pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine OR 13 valent, adsorbed OR pneumococcal saccharide conjugated vaccine OR pneumococcal vaccine* OR pneumococcus polysaccharide vaccine OR pneumopur OR pneumovax OR pneumovax 23 OR pneumovax ii OR pneu immune OR pneu imune OR pneu imune 23 OR pneu-imune 23 OR prevenar OR prevenar 13 OR prevenar13 OR prevnar OR prevnar 13 OR streptococcus pneumoniae vaccine OR streptopur OR streptorix OR synflorix)
S6	((vaccination N1 (strateg\$ OR efficac\$ OR effectiv\$ OR program\$)) OR vaccine efficacy)
S7	((("60" OR "65" OR 60-65) N1 (elder* OR adult* OR aged OR age OR old OR older OR over OR year*)) OR elder* OR adult*)
S8	S1 OR S2 OR S3

S9	S4 OR S5 OR S6
S10	S7 AND S8 AND S9

Pubmed-NLM (NIH)	
#1	anti-pneumococcal[All Fields] OR (("pneumococcal vaccines"[MeSH Terms] OR ("pneumococcal"[All Fields] AND "vaccines"[All Fields]) OR "pneumococcal vaccines"[All Fields] OR "pneumococcal"[All Fields]) AND ("adult"[MeSH Terms] OR "adult"[All Fields] OR "adults"[All Fields])) AND systematic[sb] AND ("2010/01/01"[PDAT] : "2017/04/04"[PDAT])

Anexo 2. Referencias de estudios excluidos

Año	Autores	Título
1986	Sisk JE;Riegelman RK;	Cost effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumonia: an update
1994	Fine MJ;Smith MA;Carson CA;Meffe F;Sankey SS;Weissfeld LA;Detsky AS;Kapoor WN;	Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials
1995	Plans RP;Garrido MP;Salleras SL;	[The cost-effectiveness of pneumococcal vaccination in Catalonia]. [Spanish]
1996	Jimenez FJ;Guallar P;Rubio C;Villasante P;Guallar E;	Cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccination in the elderly Spanish population
1997	Baltussen R;Ament A;Leidl R;Van Furth R;	Cost-effectiveness of vaccinating elderly against pneumococcal pneumonia
1997	Sisk JE;Moskowitz AJ;Whang W;Lin JD;Fedson DS;McBean AM;Plouffe JF;Cetron MS;Butler JC;	Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people
1997	Sisk JE;Moskowitz AJ;Whang W;Lin JD;Fedson DS;McBean AM;Plouffe JF;Cetron MS;Butler JC;	Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people.[Erratum appears in JAMA 2000 Jan 19;283(3):341]
1997	Baltussen RMPM;Ament AJHA;Leidl RM;Van Furth R;	Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumonia in The Netherlands
1998	Beutels P;	[Economic evaluations of pneumococcal vaccination. A critical analysis]. [22 refs] [French]
1998	Hak E;Van Essen GA;Grobbee DE;Buskens E;Hoepelman IM;Verheij T;	Usefulness of pneumococcal vaccination in elderly in Dutch general practice. A systematic review
1999	Hutchison BG;Oxman AD;Shannon HS;Lloyd S;Altmayer CA;Thomas K;	Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta-analysis
2000	Moore RA;Wiffen PJ;Lipsky BA;	Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials
2000	De Graeve D;Lombaert G;Goossens H;	Cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccination of adults and elderly persons in Belgium
2000	Ament A;Baltussen R;Duru G;Rigaud-Bully C;De Graeve D;Ortqvist A;Jonsson B;Verhaegen J;Gaillat J;Christie P;Cifre AS;Vivas D;Loiseau C;Fedson DS;	Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination of older people: a study in 5 western European countries
2000	De Graeve D;Verhaegen J;Ament A;Baltussen R;	Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people: Results for Belgium
2001	Postma MJ;Heijnen ML;Jager JC;	Cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccination for elderly individuals in The Netherlands
2001	Cornu C;Yzebe D;Leophonte P;Gaillat J;Boissel JP;Cucherat M;	Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials
2001	Joish VN;Limcangco MRMT;Armstrong EP;	Cost-benefit analysis of a pharmacist-advocated pneumococcal vaccination program
2001	Weaver M;Krieger J;Castorina J;Walls M;Ciske S;	Cost-effectiveness of combined outreach for the pneumococcal and influenza vaccines
2001	Beutels P;Postma MJ;	Economic evaluations of adult pneumococcal vaccination strategies
2002	Ahmed F;Elbasha EE;Thompson BL;Harris JR;Sneller VP;	Cost-benefit analysis of a new HEDIS performance measure for pneumococcal vaccination (Structured abstract)
2002	Amazian K;Nicoloyannis N;Colin C;Nguyen VH;Duru G;	Cost effectiveness analysis of pneumococcal vaccination of older people in France
2002	Plans P;	[Cost-effectiveness of 23-valent antipneumococcal vaccination in Catalonia (Spain)]. [Spanish]

Año	Autores	Título
2002	Postma MJ;Heijnen MLA;Beutels P;Jager JC;	Pharmaco-economic aspects of vaccination against invasive pneumococcal infections in persons over 65 years of age; Review of the literature on cost-effectiveness analyses
2002	Watson L;Wilson BJ;Waugh N;	Pneumococcal polysaccharide vaccine: A systematic review of clinical effectiveness in adults
2002	Puig-Barber+á J;Belenguer Varea A;Goterris Pinto M;Brines Benlliure MJ;	Pneumococcal vaccine effectiveness in the elderly. Literature review and meta-analysis
2002	Puig-Barbera J;Belenguer VA;Goterris PM;Brines Benlliure MJ;	[Pneumococcal vaccine effectiveness in the elderly. Systematic review and meta-analysis]. [50 refs] [Spanish]
2003	Postma MJ;Heijnen ML;Beutels P;Jager JC;	Pharmacoeconomics of elderly vaccination against invasive pneumococcal infections: cost-effectiveness analyses and implications for The Netherlands
2003	Dear K;Holden J;Andrews R;Tatham D;	Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. [72 refs][Update in Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD000422; PMID: 18253977]
2004	Melegaro A;Edmunds WJ;	The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part II. A cost-effectiveness analysis for invasive disease in the elderly in England and Wales
2004	Assendelf WJ;Scholten RJ;Offringa M;	Pneumococcal vaccination for the elderly in The Netherlands? Assessment of the quality and content of available comparative studies. [21 refs]
2004	Kiel RJ;	Review: pneumococcal vaccination does not prevent pneumonia or death in adults
2004	Loeb M;Stevenson KB;	SHEA position paper. Pneumococcal immunization in older adults: implications for the long-term-care setting
2004	Conaty S;Watson L;Dinnes J;Waugh N;	The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials. [61 refs]
2005	Mangtani P;Roberts JA;Hall AJ;Cutts FT;	An economic analysis of a pneumococcal vaccine programme in people aged over 64 years in a developed country setting
2005	Thiry N;Beutels P;Van Damme P;	Economic evaluations of pneumococcal vaccination strategies in adults. A summary of the results. [15 refs]
2005	Plans-Rubi+; P;	Pneumococcal polysaccharide vaccine: Cost-effectiveness recommendations in adults
2006	Cai L;Uchiyama H;Yanagisawa S;Kamae I;	Cost-effectiveness analysis of influenza and pneumococcal vaccinations among elderly people in Japan
2007	Evers SM;Ament AJ;Colombo GL;Konradsen HB;Reinert RR;Sauerland D;Wittrup-Jensen K;Loiseau C;Fedson DS;	Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination for prevention of invasive pneumococcal disease in the elderly: an update for 10 Western European countries
2007	Merito M;Giorgi RP;Mantovani J;Curtale F;Borgia P;Guasticchi G;	Cost-effectiveness of vaccinating for invasive pneumococcal disease in the elderly in the Lazio region of Italy
2008	Smith KJ;Zimmerman RK;Lin CJ;Nowalk MP;Ko FS;McEllistrem MC;Roberts MS;	Alternative strategies for adult pneumococcal polysaccharide vaccination: a cost-effectiveness analysis
2008	Moberley SA;Holden J;Tatham DP;Andrews RM;	Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. [89 refs][Update in Cochrane Database Syst Rev. 2013;1:CD000422; PMID: 23440780], [Update of Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD000422; PMID: 14583920]
2009	Johnstone J;	2009 - Review: pneumococcal vaccination is not effective for preventing pneumonia, bacteremia, bronchitis, or mortality

Año	Autores	Título
2009	Smith KJ;Zimmerman RK;Nowalk MP;Roberts MS;	Age, revaccination, and tolerance effects on pneumococcal vaccination strategies in the elderly: a cost-effectiveness analysis (Structured abstract)
2009	Chidiac C;Ader F;	Pneumococcal vaccine in the elderly: a useful but forgotten vaccine
2011	Neto JT;De Araujo GTB;Gagliardi A;Pinho A;Durand L;Fonseca M;	Cost-effectiveness analysis of pneumococcal polysaccharide vaccination from age 60 in São Paulo State, Brazil
2011	Neto JT;de Araujo GT;Gagliardi A;Pinho A;Durand L;Fonseca M;	Cost-effectiveness analysis of pneumococcal polysaccharide vaccination from age 60 in São Paulo State, Brazil
2011	Castaneda-Orjuela C;Alvis-Guzman N;Paternina AJ;Hoz-Restrepo F;	Cost-effectiveness of the introduction of the pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly Colombian population
2012	Jiang Y;Gauthier A;Annemans L;van der LM;Nicolas-Spony L;Bresse X;	A public health and budget impact analysis of vaccinating at-risk adults and the elderly against pneumococcal diseases in Germany
2012	Jiang Y;Gauthier A;Annemans L;van der LM;Nicolas-Spony L;Bresse X;	Cost-effectiveness of vaccinating adults with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in Germany
2012	Sanford M;	Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed): In older adults
2012	Kuhlmann A;Theidel U;Pletz MW;der Schulenburg JM;	Potential cost-effectiveness and benefit-cost ratios of adult pneumococcal vaccination in Germany
2012	Weycker D;Sato R;Strutton D;Edelsberg J;Atwood M;Jackson LA;	Public health and economic impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in US adults aged >50 years
2012	Weycker D;Sato R;Strutton D;Edelsberg J;Atwood M;Jackson LA;	Public health and economic impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in US adults aged ≥50 years
2013	Mangen MJ;Bonten MJ;de Wit GA;	Rationale and design of the costs, health status and outcomes in community-acquired pneumonia (CHO-CAP) study in elderly persons hospitalized with CAP
2013	Vila-Corcoles A;Ochoa-Gondar O;	Preventing pneumococcal disease in the elderly: recent advances in vaccines and implications for clinical practice
2014	Liguori G;Parlato A;Zamparelli AS;Belfiore P;Galle F;Di O;Riganti C;Zamparelli B;Società Italiana di Health Horizon Scanning (SIHHS);	Adult immunization with 13-valent pneumococcal vaccine in Campania region, South Italy: an economic evaluation
2014	Jiang Y;Gauthier A;Keeping S;Carroll S;	A public health and budget impact analysis of vaccinating the elderly and at-risk adults with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the UK
2014	Ordóñez JE;Orozco JJ;	Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccine 13-valent in older adults in Colombia
2014	Grabenstein JD;Musey LK;	Differences in serious clinical outcomes of infection caused by specific pneumococcal serotypes among adults.
2014	Martikainen JA;Soini EJ;Laine J;Järhman H;Postila V;Klemets P;	Economic impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Finnish adults ≥50 years with underlying chronic medical conditions
2015	Jiang Y;Gervais F;Gauthier A;Baptiste C;Martinon P;Bresse X;	A comparative public health and budget impact analysis of pneumococcal vaccines: The French case
2015	Mennini FS;Marcellusi A;Giannantoni P;Valente S;Rinaldi A;Franco E;	Budget impact of pneumococcal vaccination in adults and elderly in Italy Budget impact analysis della vaccinazione anti-pneumococcica negli adulti/anziani in Italia
2015	De Souza PC;Sartori AMC;Freitas AC;Nishikawa +;Novaes HMD;	Cost-effectiveness analysis of universal vaccination of adults aged 60 years with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine versus current practice in Brazil

Año	Autores	Título
2015	Hopstaken RM;	[Pneumococcal vaccine for pneumonia mostly unnecessary]. [Dutch]
2015	Tsai YH;Hsieh MJ;Chang CJ;Wen YW;Hu HC;Chao YN;Huang YC;Yang CT;Huang CC;	The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine is effective in elderly adults over 75 years old-Taiwan's PPV vaccination program
2016	Lorente AR;Varona Malumbres JL;Antonanzas VF;Rejas GJ;	[A Dynamic Model to Estimate the Budget Impact of a Pneumococcal Vaccination Program in a 65 Year-old immunocompetent Spanish Cohort with 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine]. [Spanish]
2016	Delgleize E;Leeuwenkamp O;Theodorou E;Van De Velde N;	Cost-effectiveness analysis of routine pneumococcal vaccination in the UK: A comparison of the PHiD-CV vaccine and the PCV-13 vaccine using a Markov model
2016	Zhao D;Gai TR;Cui M;He J;Wu B;	Cost-effectiveness of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine immunization programme for the elderly in Shanghai, China
2016	Rodriguez Gonzalez-Moro JM;Menendez R;Campins M;Lwoff N;Oyaguez I;Echave M;Rejas J;Antonanzas F;	Cost Effectiveness of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination Program in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Aged 50+ Years in Spain
2016	Van Hoek AJ;Miller E;	Cost-effectiveness of vaccinating immunocompetent ≥65 year olds with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in England *
2016	Hayward S;Thompson LA;McEachern A;	Is 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) Combined With 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23) Superior to PPSV23 Alone for Reducing Incidence or Severity of Pneumonia in Older Adults? A Clin-IQ
2016	Blommaert A;Bilcke J;Willem L;Verhaegen J;Goossens H;Beutels P;	The cost-effectiveness of pneumococcal vaccination in healthy adults over 50: An exploration of influential factors for Belgium
2016	Diao WQ;Shen N;Yu PX;Liu BB;He B;	Efficacy of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing community-acquired pneumonia among immunocompetent adults: A systematic review and meta-analysis of randomized trials *
2016	Schiffner-Rohe J;Witt A;Hemmerling J;von Eiff C;Leverkus FW;	Efficacy of PPV23 in Preventing Pneumococcal Pneumonia in Adults at Increased Risk--A Systematic Review and Meta-Analysis *
* Excluido por duplicado		

Anexo 3. Resultados de búsqueda - análisis de los aspectos organizativos, éticos, sociales y legales

Resultados de la búsqueda bibliográfica			
Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha de acceso	Nº de resultados
MEDLINE y PreMEDLINE	OvidSP	05/07/2017	490
EMBASE	Elsevier	05/07/2017	937
CINAHL	EBSCOhost	05/07/2017	153
TOTAL			1.580
Duplicados			35
TOTAL sin duplicados			1.545

Anexo 4. Alegaciones recibidas por parte de MSD

Valoración global
Sobre la introducción (Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor) <u>Comentario 1: 1.1. Problema de salud y uso actual de la tecnología (página 20-segundo párrafo)</u> La ponencia de vacunas recomienda la pauta de vacunación secuencial (VNP13-VNP23) en los siguientes grupos de riesgo: inmunodeprimidos y personas inmunocompetentes que presenten fístula de líquido cefalorraquídeo, portadores de implante coclear, antecedentes de ENI confirmada, cirrosis hepática. En pacientes con enfermedad cardiovascular crónica, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, hepatopatía crónica y alcoholismo se recomienda la vacunación únicamente con VNP23 (Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacuna de neumococo. Vacunación en adultos. Recomendaciones. Ministerio de Sanidad y Consumo. Promoción de la Salud y Epidemiología 2004:29-33; página 66_Tabla 12). <u>Propuesta</u> Con el objetivo de clarificar la información, proponemos la inclusión de la descripción completa de las pautas de vacunación recomendadas para cada uno de los grupos de riesgo en el apartado de <i>Introducción</i> (página 20; segundo párrafo), <i>Resumen</i> (página 15; <i>Introducción</i>/página 16; <i>Recomendaciones</i>) y <i>Recomendaciones</i> (página 119). <i>Introducción (página 20):</i>

“En cuanto a adultos, desde 2015 se recomienda la pauta de vacunación secuencial con VNC13 en ciertos grupos de riesgo: inmunodeprimidos y personas con fístulas de líquido cefalorraquídeo, portadores de implantes cocleares, con antecedentes de padecimiento de ENI confirmada y cirrosis hepática con cualquier causa. Actualmente la recomendación de vacunación con la pauta secuencial (VNC13+VNP23) no incluye vacunar a mayores de manera rutinaria ni a individuos con patologías crónicas más prevalentes como son la enfermedad cardiovascular crónica, la enfermedad pulmonar crónica, la diabetes mellitus, la hepatopatía crónica o el alcoholismo en los que está recomendada la vacunación con VNP23”.

Comentario 2: 1.2. Descripción de la tecnología (página 21-primer párrafo)

La efectividad de VNP23 frente a neumonía neumocócica no bacteriémica ha quedado demostrada en los estudios de Maruyama et al. BMJ.2010;340:c1004 (64% (IC 95%: 32%-81%; p=0,0015) y Ochoa-Gondar et al. Clin Infect Dis.2014; 58:909-917 (48%; IC95% 8%-71%; p=0,0025);

Asimismo, el reciente meta-análisis realizado por el STIKO, publicado posteriormente al desarrollo del documento de la ponencia, en su documento de actualización de las recomendaciones de vacunación antineumocócica en el adulto establece una eficacia del 66,5% a VNP23 sobre las neumonías neumocócicas no bacteriémicas (Falkenhorst et al 2016.Bundesgesundheitsbl.2016; 59:1623-1657).

Propuesta:

En consonancia con la evidencia disponible sugerimos la siguiente modificación:

“Existe evidencia de la efectividad de VNP23 frente a ENI y evidencia dudosa de efectividad frente a neumonía neumocócica no bacteriémica; la gran mayoría de estudios no encuentra eficacia frente a la neumonía en general”

Por

“Existe evidencia de la efectividad de VNP23 frente a ENI, la gran mayoría de estudios no encuentra eficacia frente a la neumonía en general”.

Comentario 3: 1.2. Descripción de la tecnología (página 21-primer párrafo)

Las diversas evaluaciones económicas disponibles tanto para VNC13 como VNP23 presentan resultados heterogéneos, debido principalmente a los diferentes parámetros y supuestos utilizados en cada una de ellas. Si bien es cierto que el umbral de 60 años no se ha utilizado frecuentemente en dichas evaluaciones si existe evidencia disponible en este grupo de edad para la VNP23, mostrándose como una estrategia coste-efectiva frente a la no vacunación (Porchia et al. Expert Review of Vaccines. 2017; 16(2):93-107).

Propuesta

En consonancia con la evidencia disponible sugerimos la modificación de la siguiente frase:

“Existe evidencia contradictoria acerca de cuáles son las estrategias eficientes de vacunación frente a la EN en adultos mayores de 60 años”.

Por

“Existe evidencia heterogénea acerca de cuáles son las estrategias eficientes de vacunación frente a la EN en adultos mayores de 60 años.”

Sobre el método

(Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)
Sobre los resultados (Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)
Sobre la discusión (Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)
Comentario 4:5.1. Revisión de la literatura (página 109-primer párrafo) Actualmente no se ha alcanzado un consenso a nivel regional e internacional sobre la recomendación de la vacunación neumocócica, con resultados heterogéneos en las diversas evaluaciones realizadas en cada una de dichas regiones. <u>Propuesta:</u> Sugerimos la modificación de la siguiente frase: <i>“Nuestra revisión de estudios secundarios confirma la efectividad de ambas vacunas evaluadas frente a ENI y NN, aunque los datos de prevención de NN con la vacuna polisacárida siguen siendo objeto de discusión”.</i> Por <i>“Nuestra revisión de estudios secundarios confirma la efectividad de ambas vacunas evaluadas frente a ENI y NN, aunque los datos de prevención de NN con la vacuna polisacárida siguen siendo objeto de discusión al no existir un consenso único”.</i> Comentario 5: 5.1. Revisión de la literatura (página 109-primer párrafo)

Si bien es cierto que no existe evidencia que recoja la comparación directa la VNC13 y VNP23, si se dispone de evidencia sobre de la efectividad de la VNP23 que soporta la toma de decisiones (Maruyama et al. BMJ 2010; 340:c1004.; Ochoa-Gondar O et al. Clin Infect Dis.2014; 58:909-917; Falkenhorst G et al. Bundesgesundheitsbl.2016; 59:1623-1657.) <u>Propuesta:</u> En base a la evidencia disponible sugerimos la modificación de la siguiente frase: <i>“Sin embargo, no existe comparación directa de la efectividad entre VNP23 y VNC13, por lo que la elección de la vacuna es un asunto delicado”.</i> por <i>“Sin embargo, no existe comparación directa de la efectividad entre VNP23 y VNC13, por lo que la elección de la vacuna debe realizarse tras un análisis de la evidencia científica disponible”.</i>
Sobre las conclusiones (Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)
Sobre los anexos (Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)
Otros comentarios (Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)

Anexo 5. Alegaciones recibidas por parte de Pfizer

Valoración global					
Como valoración global tanto de la revisión de la literatura como de la evaluación económica incluida en el presente informe de evaluación, nos parece que se ha realizado un trabajo exhaustivo y considerable de acuerdo al objetivo que tenían establecido. No obstante, en este apartado de Valoración global nos gustaría comentar algunos puntos que atañen al trabajo realizado de manera global. Son los siguientes:					
1. La incidencia de Enfermedad Neumocócica (EN) aplicada en el caso base es baja (de la mitad para algunos grupos etarios y formas clínicas) si se compara con la que proporciona el CMBD según se puede apreciar en la tabla siguiente:					
Tabla 1. Incidencia (casos/100.000 habitantes) de casos de enfermedad neumocócica en población inmunocompetente					
ENI		NNH		NNA	
Navarra (2016)	CMBD ^{a,1} (2015)	Navarra (2016)	CMBD ^{b,1} (2015)	Navarra (2016)	BBDD BIFAP ^c (2009-2013)
7,47	13,18	56,19	65,09	313,67	160,27
15,49	19,26	76,35	98,36	399,87	181,66
15,49	25,19	114,59	154,30	399,87	237,04
30,25	38,87	252,75	262,35	399,87	307,65
30,25	52,89	264,00	412,31	776,32	390,57
40,04	70,86	470,08	631,32	776,32	494,29
40,04	89,83	500,47	885,47	776,32	695,58
ENI: Enfermedad Neumocócica Invasiva; NNH: Neumonía Neumocócica Hospitalizada; NNA: Neumonía Neumocócica Ambulatoria. ^a Incluye un 25% del código 481 que son neumonías bacteriémicas o invasivas según CDC²; ^b Incluye 75% código 481 (corresponde con NNH no invasivas) +					

¹Fuente: Elaboración propia a partir del CMBD del MSSSI. 2018.
²Centers for Disease Control and prevention. Pneumococcal disease. In: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed, Washington D. C. Public health Foundation, 2015. 276:296.
<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pneumo.html>

29,3% (correspondería a neumonías neumocócicas del total de neumonías por cualquier causa según estudio CAPA³) de los códigos 482.9, 485 y 486; ^c Calculado con un factor de 0,293 a partir de Rivero I et al. Estudio NEUMO-ES-Risk⁴.

Para evitar la posible infraestimación, la incidencia de NNH de la tabla se ha calculado incluyendo la que se corresponde con el código CIE-9-MC 481 (único con confirmación del *S. pneumoniae* como patógeno causante de la misma), al que se añade la proporción oculta recogida en los códigos 482.9, 485 y 486 que no identifican el patógeno causante de la neumonía. Esta corrección ha sido aplicada previamente en todas las evaluaciones económicas realizadas en España con la vacunación antineumocócica (ver referencias^{5,6,7,8,9,10}).

Además genera incertidumbre en torno a la incidencia utilizar los datos de Navarra por los siguientes motivos:

- a. se elige una única C.A., que es pequeña en términos de tamaño poblacional, por lo que su representatividad a nivel nacional puede ser cuestionada,
- b. las recomendaciones de vacunación antineumocócica en el adulto varían entre CCAA y, asimismo, tanto la introducción de la vacunación antineumocócica en el calendario infantil, como su implantación previa en el

³Menéndez R et al. The burden of PCV13 serotypes in hospitalized pneumococcal pneumonia in Spain using a novel urinary antigen detection test. CAPA study. *Vaccine*. 2017; 35(39):5264-5270.

⁴Rivero-Calle I et al. Incidence and risk factor prevalence of community-acquired pneumonia in adults in primary care in Spain (NEUMO-ES-RISK project). *BMC Infect Dis*. 2016; 16(1):645. Erratum in: *BMC Infect Dis*. 2017;17 (1):64.

⁵Lorente Antónanzas R et al. A Dynamic Model to Estimate the Budget Impact of a Pneumococcal Vaccination Program in a 65 Year-old immunocompetent Spanish Cohort with 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Rev Esp Salud Publica*. 2016; 90:E14.

⁶Pradas R et al. Budget impact analysis of a pneumococcal vaccination programme in the 65-year-old Spanish cohort using a dynamic model. *BMC Infect Dis*. 2013; 13:175.

⁷Díez-Domingo J, et al. [Pharmacoeconomic assessment of implementing a universal PCV-13 vaccination programme in the Valencian public health system \(Spain\)](#). *Vaccine*. 2011; 29(52):9640-8.

⁸Ament A, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination of older people: a study in 5 western European countries. *Clin Infect Dis*. 2000; 31(2):444-50.

⁹Evers SM, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination for prevention of invasive pneumococcal disease in the elderly: an update for 10 Western European countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007; 26(8):531-40

¹⁰Rodríguez González-Moro JM, et al. Cost Effectiveness of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination Program in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Aged 50+ Years in Spain. *Clin Drug Investig*. 2016; 36(1):41-53.

mercado privado, ha diferido ostensiblemente entre CCAA,

- c. la fuente de información es de acceso restringido, lo que limita su acceso público

2. El porcentaje de serotipos que cubre la vacuna VNC13 utilizado en el modelo es del 37,9% para mayores de 65 años, y se extrae del informe del Sistema de Información Microbiológica que proporciona el Instituto de Salud Carlos III en el año 2015. Sin embargo, este informe únicamente proporciona datos para casos de ENI. El estudio CAPA, realizado en España, con el uso del test UAD (detección de antígeno vacunal en orina) que aumenta la detección en caso de neumonía neumocócica no invasiva con cultivo negativo, proporciona el porcentaje de serotipos que cubre VNC13 para Neumonía Neumocócica Hospitalizada (NNH) en mayores de 18 años (invasiva y no invasiva), y la proporción de serotipos incluidos en VNC13 en el año 2014 era del 53,2% (60,0% para invasiva y 52,1% para no invasiva).³
3. Dada la controversia relativa a la eficacia y/o efectividad de la VNP23 en adultos y, particularmente, a la escasa duración de la inmunidad protectora que confiere esta vacuna, junto con la evidencia epidemiológica de todavía elevadas incidencias de casos de enfermedad neumocócica en sus diferentes formas de presentación, sustentan la evidencia de que las recomendaciones actuales de vacunación antineumocócica en el adulto en España son insuficientes para disminuir de manera consistente la carga actual de esta enfermedad, por lo que la inclusión en esas recomendaciones de la VNC13 podría ayudar a su reducción, tanto en términos de casos de enfermedad como las muertes asociadas.
4. Los riesgos de muerte para ENI y NNH que se incluyen en la tabla 6 del informe son particularmente bajos, sobre todo en los grupos de mayor edad. Como se puede observar en la tabla adjunta, la tasa de mortalidad en población general española (según el INE¹¹) es similar o superior a la de NNH lo que no es coherente con los riesgos de mortalidad utilizados en el modelo.

¹¹INE, <http://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t20/p319a/serie/p01/l0/&file=01001.px&L=0>

Tabla 2. Riesgo de muerte

Edad (años)	CMBD (2010-2015)		INE (2016)
	ENI (%)	NNH (%)	Tasa de mortalidad (%) en población general española
60-65	8,51	4,39	0,70
65-70	7,85	4,81	1,02
70-75	10,07	4,87	1,61
75-80	10,46	5,92	2,82
80-85	13,00	8,32	5,28
85-90	17,96	10,72	10,09
> 90	22,11	13,63	18,94

ENI: Enfermedad Neumocócica Invasiva; NNH: Neumonía Neumocócica Hospitalizada.

Es notorio que si se han aplicado los riesgos de muerte para ENI y NNH de la tabla 6, se estaría claramente infraestimando el beneficio de VNC13, tanto en términos de muertes evitadas como de años de vida y AVAC ganados.

Sobre la introducción

(Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)

- Consideramos importante añadir en el informe la actualización de los calendarios de vacunación antineumocócica del adulto que algunas CCAA están ya implementando. En abril de 2016, se incluyó VNC13 para la vacunación sistemática de la cohorte de 60 años en Madrid,¹² así como en Castilla y León y Melilla en octubre

¹²Calendario de Vacunación para Adultos. Comunidad de Madrid. Abril 2016. <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DCalendario+de+Vacunaci%C3%B3n+Adultos+2016.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352906106089&ssbinary=true>

del mismo año, para la cohorte de 65 años^{13,14}, incluyéndose también La Rioja y en Galicia en marzo y junio de 2017 respectivamente.^{15,16} ▪ Por otra parte, Asturias ha sido la primera región que ha incluido en su calendario la vacunación sistemática de todos los grupos de riesgo (inmunodeprimidos y sujetos con patologías crónicas) desde los 6 años de edad en adelante.¹⁷
Sobre el método (Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)
▪ Los comentarios que hemos considerado en este apartado hacen referencia a los siguientes conceptos: 1) incidencia de la enfermedad (en particular NNH y NNA), 2) porcentaje de casos por los serotipos VNC13 3) eficacia/efectividad de las vacunas analizadas, 4) riesgo de muerte, 5) elección del modelo económico. 1) <u>Incidencia de la enfermedad neumocócica.-</u> a. La incidencia de EN calculada tras aplicar VNC13 que se observa en la tabla 12 es el resultado de utilizar de inicio valores bajos de incidencia de la enfermedad, junto con bajas proporciones de serotipos cubiertos por VNC13 como se ha señalado previamente en el apartado de valoración global (de hasta la mitad para algunos grupos etarios y formas clínicas – ver tabla 1)

¹³Instrucción del 28 de Octubre de 2016 de la Dirección General de Salud Pública sobre el Programa De Vacunación frente al neumococo de la Junta de Castilla y León. www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/vacunaciones/programa-vacunacion-frente-neumococo.ficheros/750384-Instrucci%C3%B3n%20Neumococo%202016.pdf

¹⁴Acuerdo del consejo de Gobierno de fecha 28 de octubre de 2016, relativo a la aprobación del “Calendario de vacunación de adultos en la ciudad autónoma de Melilla, a implantar a partir del día 1 de octubre de 2016”. http://www.melilla.es/melillaportal/RecursosWeb/DOCUMENTOS/1/0_16465_1.pdf

¹⁵VACUNACIÓN FRENTE A ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA EN LA RIOJA, Marzo 2017. https://www.riojasalud.es/f/rs/docs/INFORMACION_NEUMOC%C3%93CICA_65A%C3%91OS_MARZO_2017.pdf

¹⁶Calendario de Vacunación de adultos. Junio 2017. http://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/4504/NOTA%20INFORMATIVA%20DEF%20CALEND_VACINACION_ADULTO_S_GALEGO.pdf

¹⁷Actualizaciones en el Programa de Vacunaciones de Asturias para 2017. https://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Salud%20Publica/As_Vigilancia/CIRCULARES/2017/Circu lar%20DGSP%202017_02_Actualizacion%20programa%20de%20vacunaciones%202017.pdf

- b. Debido a que la NNA se deriva de la NNH, creemos que las incidencias que aparecen en la tabla 12 resultan considerablemente bajas y no son coherentes con la literatura publicada a nivel nacional. Así, el estudio EPIVAC,¹⁸ muestra que la NNA por cualquier causa en mayores de 65 años es de 348 casos/100.000_año, que daría lugar aceptando la corrección propuesta de 0,305 a 106 casos/100.000_año de NNA en mayores de 65 años, lo que contrasta con los valores incluidos en la tabla 12 del informe. Siguiendo con este razonamiento, el estudio NEUMO-ES-RISK, de Rivero-Calle y colaboradores⁴, que utiliza la base BIFAP del MSSSI que proporciona la carga de neumonía en AP por cualquier causa, muestra incidencias superiores a 547 casos/100.000_año en el rango de edad de 60 a 65 años (y muy superiores en los estratos de mayor edad). Aplicando el factor corrector mencionado previamente obtendríamos 166 casos/100.000_año de NNA, y más altos en los siguientes estratos de edad, en cualquier caso, considerablemente superiores a los observados en la tabla 12.

2) Porcentaje de casos por serotipos VNC13.-

Como ya se ha mencionado en el apartado de valoración global, el porcentaje de serotipos que cubre la vacuna VNC13 utilizado en el modelo es del 37,9% para mayores de 65 años, y se extrae del informe del Sistema de Información Microbiológica que proporciona el Instituto de Salud Carlos III en el año 2015. Sin embargo, este informe únicamente proporciona datos para casos de ENI. El estudio CAPA, realizado en España, con el uso del test UAD (detección de antígeno vacunal en orina) que aumenta la detección en caso de neumonía neumocócica no invasiva con cultivo negativo proporciona el porcentaje de serotipos que cubre VNC13 para Neumonía Neumocócica Hospitalizada (NNH) en mayores de 18 años (invasiva y no invasiva), y la proporción de serotipos incluidos en VNC13 en el año 2014 era del 53,2% (60,0% para invasiva y 52,1% para no invasiva).³

¹⁸Vila-Corcoles A, et al. Pneumococcal pneumonia in adults 60 years or older: Incidence, mortality and prevention. Med Clin (Barc). 2016; 146(5):199-202.

3) **Eficacia/efectividad.** -

La eficacia/efectividad de la VNP23 frente a Neumonía Neumocócica (NN) es considerada controvertida en diferentes estamentos internacionales y nacionales.^{19,20} Así, el informe del Grupo de trabajo de vacunación de adultos de la ponencia de programas y registro de vacunaciones del MSSSI señala que la respuesta inmune de VNP23 es de tipo T independiente, que es una respuesta de corta duración con anticuerpos generados de escasa afinidad y no se asocia con el establecimiento de memoria inmune mediada por células T. No afecta al transporte nasofaríngeo de la bacteria al no proporcionar inmunidad en mucosas, por lo que no genera protección comunitaria, y presenta un posible fenómeno de hiporrespuesta inmunológica que se observa tras la administración repetida de esta vacuna.¹¹

VNC13 ha demostrado ser eficaz en mayores de 65 años frente a la ENI, la NN y la Neumonía por serotipos vacunales en un ensayo clínico de grandes dimensiones frente a placebo, y tiene categoría A con evidencia tipo 2 en la recomendación GRADE según los CDC.²¹ Sin embargo, VNP23 no dispone de evaluación GRADE en esta población al no disponer de ensayos clínicos o de estudios controlados que apoyen su valor protector en la prevención de neumonía. Respecto a la ENI, según el estudio de Andrews NJ y cols.²² VNP23 solo ha demostrado ser efectiva en la protección de esta enfermedad en el rango de edad entre 65 a 74 años en individuos que han recibido la vacuna en menos de 5 años con relación a la fecha del estudio y no efectiva en los pacientes pertenecientes a los grupos de riesgo considerados en este informe.

¹⁹Grupo de trabajo de vacunación de adultos de la ponencia de programas y registro de vacunaciones. Disponible en: <http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf> [webcite](#).

²⁰Schuchat A. Pneumococcal Prevention Gets Older and Wiser. JAMA Intern Med. 2015 Dec;175(12):1897-8

²¹Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Sept 2014, Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) for Pneumococcal Vaccines for Adults aged ≥ 65 years. <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/GRADE/pneumo-vac-adult.pdf>

²²Andrews NJ, et al. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. Vaccine. 2012; 30(48):6802-8.

Adicionalmente este estudio mostró que la efectividad por serotipos vacunales difería según serotipos, pero concluyó que VNP23 no era efectiva en ENI por serotipos vacunales de manera individual. Este hecho es especialmente relevante al considerar la potencial cobertura de VNP23, dado que no ha demostrado ser protectora frente a los serotipos incluidos en la vacuna de manera individual.

En línea con lo comentado previamente, los datos de eficacia/efectividad de VNC13 y VNP23 se han obtenido de diferentes estudios con metodologías y situación epidemiológica muy distintas. Mientras que la eficacia de VNC13 en ENI, NN y Neumonía por serotipos vacunales procede de un ensayo clínico controlado con más de 84.000 participantes (estudio CAPiTA,²³ con máximo nivel de evidencia científica (Ia), representativo de la población de 65 o más años), la eficacia de VNP23 se extrae principalmente de un metaanálisis reciente en el que se pondera excesivamente (96%) el peso de un ensayo realizado en Japón por Maruyama et al., como fuente para extraer los datos de eficacia de esta vacuna exclusivamente frente a neumonía neumocócica.²⁴ Cabe señalar que este ensayo clínico realizado en Japón se llevó a cabo en sujetos institucionalizados en residencias de mayores. Desde nuestro punto de vista uno de las limitaciones principales de este estudio es que al ser la media de edad de los sujetos participantes de casi 85 años (solo el 10% tenían menos de 75 años), estrato de edad en los que por el fenómeno de inmunosenescencia la respuesta inmunogénica de VNP23 es muy baja en línea con lo observado en el estudio de Andrews (25% [IC 95%: 3%-43%] en ENI en mayores de 75 años)²².

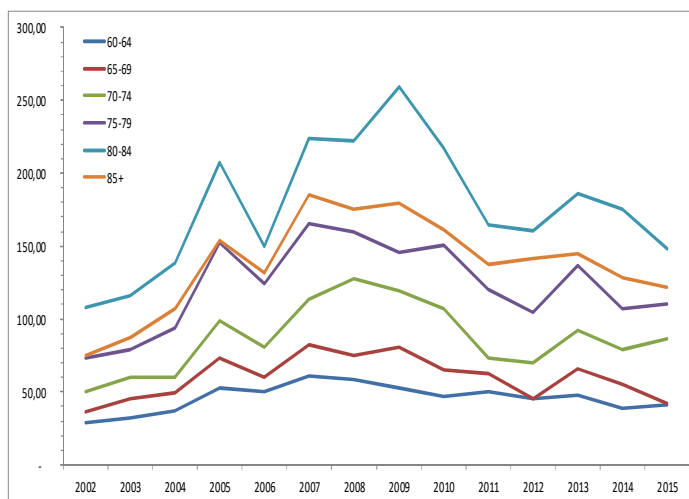
Independientemente de lo anterior, y a modo de ejemplo para constatar que VNP23 adolece de efectividad en la prevención de la neumonía, se adjunta un gráfico con la evolución histórica de la incidencia de NNH (código CIE-9-MC 481 exclusivamente), en casos/100.000_año en Cataluña desde el año 2002 hasta el año 2015 en mayores de 60 años.²⁵ Se ha

²³Bonten MJ et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*, 19 (372) (2015 Mar), pp. 1114-1125

²⁴Falkenhorst G et al. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017; 12(1):e0169368.

²⁵Fuente: Elaboración propia a partir del CMBD del MSSSI.

elegido la C.A de Cataluña para ilustrar el ejemplo porque se dispone de información relativa a las coberturas vacunales con VNP23 y VNC13 de la población mayor de 60 años en esa C.A²⁶. Se puede observar que la incidencia de la NNH es creciente o estable, según estrato de edad, hasta el año 2009/2010 en el que comienza a descender, fecha que coincide con la introducción de las vacunas conjugadas VNC10 y VNC13 en población infantil y mercado privado en España. De acuerdo con Vila-Córcoles et al., las coberturas vacunales con VNP23 en población de 65 o más años son superiores al 50% de la población en Cataluña, habiendo recibido la vacuna en algún momento previo al año 2015. Se puede inferir, a partir del gráfico anterior, que aunque la población mayor de 65 años ha sido vacunada con VNP23 en una proporción considerable (>50%), sin embargo no se ha observado efecto alguno en la evolución de la incidencia de NNH (código 481) en un periodo que debería haber mostrado la efectividad de la vacuna. De hecho, la disminución de la incidencia de NNH se empieza a notar a partir de la fecha de introducción de VNC10/VNC13 y su uso en la inmunización de niños de hasta 5 años de edad (efecto de protección indirecta o comunitario reconocido para esta vacuna).



²⁶Vila-Córcoles A, et al. Pneumococcal vaccination coverages among low-, intermediate-, and high-risk adults in Catalonia. Hum Vaccin Immunother. 2016; 12(11):2953-2958.

4) Riesgo de muerte

Los riesgos de muerte para ENI y NNH que se incluyen en la tabla 6 del informe son particularmente bajos, sobre todo en los grupos de mayor edad. Como se puede observar en la tabla adjunta, la tasa de mortalidad en población general es similar o superior a la de NNH según el INE.¹¹

Edad (años)	CMBD (2010-2015)		INE (2016)
	ENI (%)	NNH (%)	Tasa de mortalidad (%) en población general española
60-65	8,51	4,39	0,70
65-70	7,85	4,81	1,02
70-75	10,07	4,87	1,61
75-80	10,46	5,92	2,82
80-85	13,00	8,32	5,28
85-90	17,96	10,72	10,09
> 90	22,11	13,63	18,94

ENI: Enfermedad Neumocócica Invasiva; NNH: Neumonía Neumocócica Hospitalizada.

Los riesgos de muerte son particularmente bajos, dada la elevada letalidad esperada en esos estratos de edad en pacientes con ENI o con NNH.²⁷ Por ejemplo, en el estudio CORIENNE,²⁸ la letalidad para casos de ENI (septicemia o meningitis) en mayores de 65 años en España en 2011 fue del 18,9% según CMBD, y del 8,60% para NNH. En el estudio de Vila-Córcoles et al.,²⁹ en Tarragona, la letalidad por ENI fue del 14,8% en mayores de 65 años. En un estudio reciente llevado a cabo en España,³⁰ se ha comunicado la letalidad anual de la neumonía por cualquier causa; 28,9% en pacientes de ≥ 75 años vs. 10,8% en < 75 años (Odds ratio; 3,35 [IC95%: 1,93-

²⁷Drijckoning JJ et al. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. Clin Microbiol Infect, 20 (suppl 5) (2014), pp. 45-51.

²⁸Gil-Prieto R et al. Risk of hospitalization due to pneumococcal disease in adults in Spain. The CORIENNE study. Hum Vaccin Immunother. 2016; 12(7):1900-5.

²⁹Vila-Córcoles Á, et al. Incidencia y letalidad de infecciones neumocócicas invasivas en la región de Tarragona, 2006-2009. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.09.018>.

³⁰Julián-Jiménez A, et al. Mortalidad y neumonía adquirida en la comunidad en el paciente anciano. Arch Bronconeumol. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2015.12.006>

5,81], ambos consistentemente superiores a los observados en la tabla 6 del informe.

Además, en el estudio de Musher et al.,³¹ concluyen que la mortalidad en pacientes con neumonía neumocócica y un evento cardíaco en comparación con aquellos pacientes que solo presentaban neumonía neumocócica fue mayor (27,3% vs. 8,8%; $p < 0,008$). Entendiendo que estos datos se podrían extrapolar a pacientes con neumonía neumocócica más otra comorbilidad. Asimismo, en la evaluación económica de VNC13 vs. VNP23 en pacientes con EPOC en España,¹⁰ las tasas de letalidad por estrato de edad (ver tabla adjunta) fueron netamente superiores a las que se incluyen en la tabla 6 del informe.

Tabla 3. Mortalidad por Enfermedad neumocócica en pacientes con EPOC

Edad (años)	ENI (%)	Neumonía (%)
50-64	18,30	7,08
65-74	32,90	8,00
75-84	32,90	12,32
85-99	32,90	20,61

ENI: Enfermedad Neumocócica Invasiva

Es notorio que si se han aplicado los riesgos de muerte para ENI y NNH de la tabla 6 a los pacientes con comorbilidades del análisis de sensibilidad, se estaría claramente infraestimando el beneficio de VNC13 en esa población, tanto en términos de muertes evitadas como de años de vida y AVAC ganados.

5) Modelo Markov

Elegir un modelo estático como el modelo de Markov hace difícil contabilizar todo el efecto beneficioso de la vacunación de una cohorte de edad con Vacuna Neumocócica Conjugada trecevalente (VNC13) sobre la población no vacunada debido a la reducción de contagios entre vacunados y no vacunados. La ISPOR recomienda en estos casos la realización de evaluaciones económicas basadas en modelos de transmisión

³¹Musher DM et al. The Association between Pneumococcal Pneumonia and Acute Cardiac Events. Clin.Infect.Dis 2007;45:158-65

dinámica³². Siguiendo estas recomendaciones, un modelo de transmisión dinámica, ha estimado que la vacunación con VNC13 de una cohorte de 65 años en España resultaría en una política sanitaria que podría ahorrar alrededor de 4 millones de Euros en 5 años (ver Lorente-Antoñanzas et al.,⁵ 2016, y Pradas et al.,⁶ 2013). Algunas CCAA han considerado los resultados de éste modelo dinámico en la toma de decisión a la hora de incorporar en sus programas de salud pública la vacunación con VNC13 de la cohorte de edad de 60 ó 65 años, como es el caso de las CCAA de Madrid, Castilla-León y La Rioja.^{12,13,15}

Sobre los resultados

(Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)

- Sería deseable una tabla con la distribución de los casos de enfermedad evitados, desagregados por sus diferentes formas de presentación (neumonía, sepsis, meningitis, etc.). Esta tabla debería incluir también los años de vida ganados y los AVACs para cada alternativa.
- Consideramos que el análisis de impacto presupuestario está poco detallado para entender los resultados del mismo.
- En el análisis de sensibilidad, el escenario que incluye únicamente pacientes inmunocomprometidos muestra que la alternativa de vacunación secuencial es dominante, mientras que en el escenario que incluye solamente comorbilidades, el RCEI es de algo más de 39.000€ y por tanto considerado no coste-efectivo y no incluido en las recomendaciones finales del informe. Como quiera que la diferencia principal en ambos escenarios radica en la incidencia de la EN en esas poblaciones, consideramos contradictorios los mencionados resultados (particularmente después de revisar los datos aportados en el email de 5 de enero en el que se observa mayor incidencia de NNH en pacientes con comorbilidades en la mayoría de los estratos de edad), pues significaría que la incidencia de casos de EN es muy superior en inmunocomprometidos que en población con comorbilidades, siendo esto último contrario a las evidencias disponibles en la literatura científica:

³²Pitman R, et al. ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Dynamic transmission modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--5. Value Health. 2012; 15:828-34.

a. En el estudio CORIENNE, la incidencia de hospitalizaciones por neumonía neumocócica en España en pacientes con alguna comorbilidad (población con riesgo) fue claramente superior a la observada en pacientes inmunocomprometidos. Así, el ODDs ratio (IC 95%) de incidencia de hospitalización por neumonía neumocócica frente a la población sin riesgo en pacientes con comorbilidad fue de 66,1 (30,6–95,4) y en pacientes con inmunosupresión de 10,7 (9,6–11,9).²⁸ b. En el estudio Vila Córcoles et al. 2015 se muestra que el riesgo de padecer una comorbilidad en pacientes con EN está en rangos similares al riesgo observado en pacientes inmunocomprometidos (asplenia/inmunodeficiencia, cáncer y tratamientos inmunosupresores).³³ c. Adicionalmente en el estudio Shea et al. 2014 la incidencia de neumonías neumocócicas en mayores de 65 años inmunocompetentes con alguna comorbilidad es de 210 casos por 100.000 mientras que en inmunocomprometidos es de 290 casos por 100.000, una diferencia que no justificaría los resultados observados en el modelo económico del informe.³⁴
Sobre la discusión (Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)
Entendemos que la discusión podría ser diferente en caso de que se modifique la evaluación económica como consecuencia de las alegaciones y comentarios incluidos en este documento.
Sobre las conclusiones (Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)
- Entendemos que las conclusiones podrían ser diferentes en caso de que se modificase la evaluación económica como consecuencia de las alegaciones y comentarios incluidos en este documento. - Por otra parte, dada la controversia relativa a la eficacia y/o efectividad de la VNP23 en adultos y, particularmente, a la escasa

³³Vila-Córcoles A et al. Influence of chronic illnesses and underlying risk conditions on the incidence of pneumococcal pneumonia in older adults. *Infection*. 2015; 43(6):699-706.

³⁴Shea K M et al. Rates of Pneumococcal Disease in Adults With Chronic Medical Conditions *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(1):

duración de la inmunidad protectora que confiere esta vacuna, junto con la evidencia epidemiológica de todavía elevadas incidencias de casos de enfermedad neumocócica en sus diferentes formas de presentación, sustentan la evidencia de que las recomendaciones actuales de vacunación antineumocócica en el adulto en España son insuficientes para disminuir de manera consistente la carga actual de esta enfermedad, por lo que la inclusión en esas recomendaciones de la VNC13 podría ayudar a su reducción, tanto en términos de casos de enfermedad como las muertes asociadas.
Sobre los anexos (Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)
Sin comentarios
Otros comentarios (Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)

Anexo 6. Respuestas a alegaciones recibidas

Incidencia

Los datos de vigilancia epidemiológica empleados en este informe fueron facilitados por el Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra que se basan en casos confirmados por laboratorio, recogidos en un sistema de vigilancia con base poblacional desde el año 2000. La información proporcionada por esta fuente nos ha permitido además estimar la incidencia en la población diana de este informe, es decir, en población mayor inmunocompetente, excluyendo los casos en individuos inmunodeprimidos para los que ya se recomienda el uso de VNC13. Los expertos colaboradores de este informe consideraron apropiada la representatividad de los datos de Navarra para el conjunto del territorio español. Consideraron prioritaria la exhaustividad y calidad de la fuente de información elegida, puesto que en enfermedades con amplia difusión como ésta, no hay motivos importantes para la existencia de grandes diferencias geográficas. Navarra participa en la Red Spidnet a la cual aporta regularmente datos. Esta red está supervisada por el ECDC. Esta colaboración ha evidenciado que la epidemiología de la ENI en Navarra no dista mucho de la de otros países europeos que participan en Spidnet. Asimismo, Navarra manda la totalidad de los aislamientos de ENI al Centro Nacional de Microbiología, donde son validados y serotipados. Elegimos el año 2016 en lugar del 2015, porque en toda la serie de estos datos en Navarra (y probablemente en España también), el año 2015 fue atípico por la incidencia de neumonías inusualmente altas en personas mayores coincidiendo con la epidemia de gripe, lo que puede explicar en parte la discrepancia de las comparaciones que se aportan.

Los datos recogidos por el CMBD tienen la limitación de que contienen una serie de códigos donde la enfermedad neumocócica no está confirmada, y por tanto la estimación de la incidencia se basa necesariamente en una serie de supuestos acerca del porcentaje de dichos casos que se asumen son ENI/NNH. En un análisis de sensibilidad se estimó la incidencia de ENI y NNH con datos del CMBD empleando los códigos y supuestos considerados apropiados por parte de los expertos colaboradores de este informe, y se estimó una incidencia menor a la observada en Navarra. Además, los datos del CMBD no permiten

distinguir a la población diana de este informe, i.e. población inmunocompetente.

Por último, en las alegaciones se señala que los casos de NNA se derivan de NNH en el informe, pero esto no así en el caso base del análisis que emplea los datos aportados por el Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra, y que calcula una incidencia de NNA por encima de lo sugerido en las alegaciones (ver Tabla 2). La Tabla 12 a la que hace referencia las alegaciones se emplea únicamente en el análisis de sensibilidad que usa el CMBD como fuente para la estimación de las incidencias.

Porcentaje de serotipos cubiertos

Los datos empleados en este informe proceden del informe del Sistema de Información Microbiológica de 2015. Este informe proporciona información procedente de 67 laboratorios en 11 comunidades autónomas de casos de enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* confirmados. Además, nos permite calcular el porcentaje de serotipos cubiertos por la VCN13 y la VNP23 en la misma muestra, y para el grupo de edad objeto de este informe. El supuesto que realizamos, de que el porcentaje de serotipos cubiertos en los casos de NNH y NNA es similar al calculado en ENI, es posiblemente una sobreestimación, ya que la VNC13 incluye muchas de las cepas con mayor capacidad invasiva. El porcentaje de serotipos cubiertos por la VNC13 en mayores ha ido descendiendo progresivamente en la medida en que han pasado más años con vacunación infantil. En Navarra en 2015-2016 el porcentaje de cepas de la VNC13 ha descendido al 22% en menores de 65 años y 29% en mayores de 65.

Los datos del estudio CAPA en el año 2014 sugeridos en las alegaciones para estimar el porcentaje de serotipos cubiertos por VNC13 para neumonía neumocócica no invasiva se basan en 98 casos confirmados y en población mayor de 18 años. Por tanto, se trata de una muestra muy reducida y que incluye a población joven donde el porcentaje de serotipos cubiertos es superior. Además, no proporciona información sobre el porcentaje de serotipos cubiertos por la VNP23.

Mortalidad

La fuente para estimar la probabilidad de muerte en los afectados por ENI y NNH fue el CMBD, calculando para el conjunto de casos afectados por cada enfermedad desde 2010 a 2015 y estratificados por grupos quinquenales de edad, el porcentaje de individuos con causa de alta

“Éxitus”. Los riesgos de muerte en estos grupos se estimaron muy por encima al riesgo de mortalidad en población general, excepto para el caso de NNH en edades muy avanzadas. Realizamos un ajuste para forzar que la probabilidad de muerte en personas con NNH fuera siempre mayor a la probabilidad de muerte en población general y los resultados no variaron.

Las referencias proporcionadas en las alegaciones no permiten calcular la tasa de mortalidad por grupo de edad para ENI y NNH, pero sí señalan que las estimaciones de estos artículos no se alejan de lo observado en el CMBD.

Eficacia de la vacuna VNP23 frente a NN

La evaluación principal de este informe, que compara VNC13 + VNP23 frente a VNP23 en exclusiva, no incluye un valor de efectividad de la vacunación con VNP23. Esta forma de proceder asume que la efectividad adicional de la vacuna VNC13 en pacientes vacunados con VNP23 es igual a la efectividad individual de la vacuna VNC13 en pacientes no vacunados. Este supuesto se realiza debido a la ausencia de investigaciones sobre la efectividad combinada de la pauta secuencial frente a la vacunación individual, y es posiblemente una sobreestimación de la efectividad de la VNC13. Por otro lado, la exclusión de la efectividad de la vacuna VNP23 es consistente con la hipótesis de que, tras los años en los que lleva implantada esta vacuna en mayores en España, la incidencia actual observada de la enfermedad refleja la efectividad de la VNP23. Por tanto, la conclusión de que la introducción de la VNC13 de manera secuencial no es coste-efectiva no está afectada por la efectividad asumida de la VNP23.

En análisis adicionales sí empleamos los datos de efectividad de la VNP23 estimados de acuerdo con la última revisión sistemática disponible para comparar la vacunación individual de VNP23 frente a no vacunación, y frente a vacunación con VNC13 en exclusiva. Resaltamos en la discusión y conclusiones que la evidencia acerca de la efectividad de VNP23 frente a NN es objeto de discusión. Sin embargo, esta evidencia no afecta a las recomendaciones de este informe.

Modelo dinámico

La propia guía de ISPOR indicada en las alegaciones señala que “A static model is acceptable [...] when effects of immunizing a given group are expected to be almost entirely direct (e.g., vaccination of the elderly against influenza or pneumococcal disease).” Y por otro lado se indica

que, “Also, replacement effects have been reported, for example, in pneumococcal disease, that may limit health gains due to other subtypes of bacteria “substituting” those removed by vaccination”.

Por tanto, como indicamos en el informe, debido a la falta de evidencia clínica sobre el efecto indirecto en población mayor, y el potencial efecto reemplazo que cabría esperar, este informe no incorpora un efecto indirecto en personas mayores no vacunadas.

Tabla de casos evitados por forma de presentación

Teniendo en cuenta que el objetivo del informe es estimar el coste por Año de Vida Ajustado por Calidad (AVAC), y que los análisis se basan en datos que, en su origen, aparecen agregados, no sería adecuado presentar una tabla de casos evitados por tipo de presentación.

Incidencia en población inmunocomprometida y en población con comorbilidades

De acuerdo con la expectativa de los expertos colaboradores de este informe, los datos que empleamos muestran que las formas graves de enfermedad neumocócica son más frecuentes en inmunodeprimidos que en crónicos, pero conforme pasamos a formas menos graves la diferencia puede reducirse o desaparecer. El resultado del análisis para los diferentes grupos poblacionales se debe a que, en conjunto, los inmunodeprimidos tienen mayor incidencia.

Actualización de calendarios de vacunación en adultos

Hemos incluido el caso de Galicia y Asturias.

Aclaración sobre la recomendación actual

Hemos incluido la aclaración sobre la recomendación actual.

