

Evaluación económica de un programa de vacunación frente al neumococo en población pediátrica

CT2010/01

CONSULTAS TÉCNICAS

avalia-t

Axencia de Avaliación de
Tecnoloxías Sanitarias de Galicia

Evaluación económica de un programa de vacunación frente al neumococo en población pediátrica

CT2010/03

Santiago de Compostela, abril de 2010

Dirección avalia-t

Marisa López García

Autor

Gerardo Atienza Merino

Documentalista

Beatriz Casal Acción

Para citar este informe:

Atienza Merino G. Evaluación económica de un programa de vacunación frente al neumococo en población pediátrica. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2010. Serie Avaliación de tecnoloxías. Consultas Técnicas; CT2010/03.

REVISIÓN EXTERNA

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, agradece a D. Javier Díez Domingo, Director de la Unidad de Vacunología del Centro Superior de Investigación en Salud Pública de Valencia y a D. Manuel Ridaio López, economista de la Unidad de Investigación en Servicios Sanitarios del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

El presente informe es propiedad de la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t. Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Conflicto de intereses: el autor declara la ausencia de conflicto de intereses en la elaboración del presente documento.

Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t

Dirección Xeral de Saúde Pública e Planificación

C/ San Lázaro s/n

15781- Santiago de Compostela

Teléfono: 881 541 831 Fax: 881 542 854

Dirección electrónica: <http://avalia-t.sergas.es>

Correo electrónico: avalia-t@sergas.es

Depósito legal: C 1783-2010

LISTA DE ABREVIATURAS	5
LISTA DE TABLAS	7
LISTA DE FIGURAS	7
RESUMEN	9
SUMMARY	11
1 INTRODUCCIÓN	13
1.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA E INMUNOGENICIDAD	13
1.2 VACUNAS NEUMOCÓCICAS CONJUGADAS	14
1.3 LA EVALUACIÓN ECONÓMICA DE VACUNAS	14
1.3.1 Tipos de evaluaciones económicas	15
1.3.2 Aspectos específicos de la evaluación económica de vacunas	15
2 OBJETIVO	17
3 MÉTODOS	19
3.1 REVISIÓN DE LA LITERATURA	19
3.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS	19
3.3 EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE LA INFORMACIÓN	20
4 RESULTADOS	21
4.1 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	21
4.2 REVISIÓN SISTEMÁTICA DE BEUTELS ET AL.	22
4.2.1 Diferencias en las estimaciones	22
4.2.2 Diferencias en los resultados	23
4.2.3 Discusión de la revisión sistemática	29
4.3 ESTUDIOS POSTERIORES A LA REVISIÓN SISTEMÁTICA	29
4.3.1 Estudios en el ámbito europeo	29
4.3.2 Estudios en el ámbito norteamericano	31
4.3.3 Estudios en América Central y del Sur	32
4.3.4 Estudios en Asia	33
4.4 ESTUDIOS REALIZADOS CON LA VACUNA NEUMOCÓCICA VNC-13V	33
5 DISCUSIÓN	39
5.1 LIMITACIONES EN LA METODOLOGÍA DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	39
5.2 COSTE-EFECTIVIDAD DE LA VACUNA NEUMOCÓCICA HEPTAVALENTE	40
5.2.1 Tipo de modelo utilizado	40
5.2.2 El efecto indirecto de la vacunación sobre el conjunto de la población	41
5.2.3 El fenómeno del reemplazo de serotipos	42
5.2.4 La resistencia a antibióticos	43
5.2.5 El precio de la vacuna	44
6 CONCLUSIONES	45
7 BIBLIOGRAFÍA	47
ANEXOS	53
ANEXO 1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	53
ANEXO 2. PLANTILLA DE EVALUACIÓN CRÍTICA DE EVALUACIONES ECONÓMICAS	56
ANEXO 3. ARTÍCULOS EXCLUIDOS	57

LISTA DE ABREVIATURAS

- ACB: Análisis coste-beneficio.
- ACE: Análisis coste-efectividad.
- ACU: Análisis coste-utilidad.
- AMC: Análisis de minimización de costes.
- AVAC: Años ajustados por calidad de vida.
- AVAD: Años de vida ajustados por discapacidad.
- AVG: Año de vida ganado.
- BAC: Bacteriemia.
- CSIC: Consejo Superior de Investigaciones Científicas.
- DARE: *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*.
- ENI: Enfermedad neumocócica invasiva.
- ESPID: *European Society for Pediatric Infectious Disease*.
- FDA: *Food and Drug Administration*.
- HTA: *Health Technology Assessment*.
- NC: Neumonía comunitaria.
- NHSEED: *NHS Economic Evaluation Database*.
- OMA: Otitis media aguda.
- SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.
- VNC-13v: Vacuna neumocócica conjugada tridecavalente.
- VNC-7v: Vacuna neumocócica conjugada heptavalente.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Características de los estudios coste efectividad realizados desde 2002 a 2005.....	25
Tabla 2: Características de los estudios coste-efectividad realizados desde 2002 a 2005.....	26
Tabla 3: Costes por AVG y AVAC en los estudios coste-efectividad realizados desde 2002 a 2005	27
Tabla 4: Característica de los estudios coste-efectividad relaizados a partir de 2006	36
Tabla 5: Características de los estudios coste-efectividad realizados a partir de 2006	37
Tabla 6: Costes por AVG y AVAC en los estudios coste-efectividad realizados a partir del 2006.....	38
Tabla 7: Conflictos de interés en los estudios realizados a partir de 2006	39
Tabla 8: Coste por AVG y AVAC sin incluir el efecto indirecto de la inmunidad	41
Tabla 9: Coste por AVG y AVAC incluyendo el efecto indirecto de la inmunidad	41
Tabla 10: Estimación del efecto de la inmunidad comunitaria en diferentes estudios	42

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Diagrama de flujo de los estudios recuperados	21
---	----

RESUMEN

Introducción: El neumococo (*Streptococcus pneumoniae*) es un coco grampositivo que habitualmente coloniza la nasofaringe humana y desde donde se transmite de un individuo a otro por vía respiratoria. Aunque sólo en una pequeña proporción de casos provoca enfermedad neumocócica, invasiva o no, es una importante causa de morbi-mortalidad tanto en niños como en mayores de 65 años.

Objetivo: Evaluar la eficiencia de la implantación de un programa de vacunación frente al neumococo en población pediátrica mediante la realización de una revisión sistemática de evaluaciones económicas en las que se comparen los costes y beneficios de un programa de vacunación frente a la no vacunación.

Métodos: Se realizó una búsqueda de la literatura científica sin límite temporal y hasta abril de 2010, en las siguientes bases de datos: Medline, Embase, HTA, DARE, NHSEED, Web of Science e IME (CSIC). De los artículos resultantes se seleccionaron únicamente aquellos que cumplieron los criterios de selección, procediéndose posteriormente a la extracción de datos y a una síntesis de la evidencia.

Resultados y discusión: Se seleccionaron 24 estudios para su evaluación a texto completo, de los que 17 cumplieron los criterios de inclusión y fueron incluidos en la revisión. Se observó una amplia variabilidad en los resultados, debido principalmente a la incertidumbre existente en la tasa de incidencia de la enfermedad, la eficacia vacunal, la duración de su protección y los efectos a largo plazo sobre la epidemiología de la enfermedad neumocócica. Además, existieron diferencias respecto del modelo de análisis de decisiones, perspectiva empleada, características del sistema sanitario, costes incluidos y, fundamentalmente, en la inclusión o no de los efectos indirectos de la vacunación sobre la comunidad.

Conclusiones y recomendaciones: Las evaluaciones económicas de la vacuna heptavalente frente al neumococo presentan resultados muy variables e importantes diferencias en el diseño y en la inclusión de parámetros, lo que hace difícil su comparación y la extrapolación a otros países. Sin embargo, a pesar de esta incertidumbre y heterogeneidad y de la posibilidad de existencia de conflictos de interés, es preciso exponer que la mayoría de las evaluaciones, cuando incorporan la inmunidad comunitaria y la perspectiva de la sociedad, muestran un favorable cociente coste-efectividad de la vacunación frente al neumococo. Se necesitan confirmar muchas de las incertidumbres planteadas en este informe mediante estudios a largo plazo y potenciar la utilización de modelos de análisis de decisión de carácter dinámico que hagan más reales los estudios de evaluación económica de vacunas.

SUMMARY

Introduction: Pneumococcus (*Streptococcus pneumoniae*) is a gram-positive coccus that usually colonizes the human nasopharynx, whence it is then transmitted from one individual to another by respiratory route. Although only a small proportion of cases lead to pneumococcal disease, invasive or non-invasive, pneumococcus is an important cause of morbidity-mortality among children and among adults over the age of 65 years.

Objectives: This study sought to assess the efficiency of implementing a pneumococcal vaccination program in a pediatric population, by conducting a systematic review of economic evaluations which compared the cost-benefit of a vaccination program to a policy of non-vaccination.

Methods: A search was made of the scientific literature, to the current date (April 2010), in the following databases: Medline; Embase; Health Technology Assessment (HTA); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); NHS Economic Evaluation Database (NHSEED); Web of Science and IME (CSIC). From among the papers yielded by the bibliographic search, only those were selected that met the selection criteria; data were then extracted and the evidence summarized.

Results and discussion: We selected 24 studies for evaluation of the full text. Of these, 17 met the inclusion criteria and were included in the review. The results displayed wide variability, due mainly to uncertainty as to the disease incidence rate, vaccine efficacy, duration of protection afforded, and long-term effects on the epidemiology of pneumococcal disease. In addition, there were also differences with respect to the decision-analysis model, approach taken, characteristics of the healthcare system, costs included and, fundamentally, the inclusion or non-inclusion of the indirect effects of vaccination on the community.

Conclusions and Recommendations: Economic evaluations of heptavalent pneumococcal vaccine show widely varying results and important differences in the design and inclusion of parameters, which render their comparison and extrapolation to other countries difficult. Yet, despite this uncertainty and heterogeneity, and the possibility of the existence of conflicts of interest, it should be noted that, when they incorporate community immunity and society's standpoint, most assessments report a favorable cost-effectiveness ratio for pneumococcal vaccination. Nevertheless, there is a need, both for long-term studies to confirm many of the uncertainties outlined in this report, and for enhanced dynamic decision-analysis models to ensure that vaccine economic evaluation studies are more realistic.

1 INTRODUCCIÓN

La enfermedad neumocócica es una importante causa de morbi-mortalidad, tanto en niños como en mayores de 65 años. Así, un reciente estudio ha estimado que en el año 2000 se produjeron en el mundo alrededor de 14,5 millones de episodios de enfermedad neumocócica grave, causando cerca de 826 000 muertes en niños menores de cinco años (1).

El neumococo (*Streptococcus pneumoniae*) es un coco grampositivo que habitualmente coloniza la nasofaringe humana, en donde se encuentra formando parte de la flora normal y desde donde se transmite de un individuo a otro por vía respiratoria, aunque generalmente requiere un contacto íntimo y prolongado.

En general, el neumococo no suele causar síntomas y sólo en una pequeña proporción de casos provoca enfermedad, de carácter no invasivo (otitis media aguda, sinusitis, faringoamigdalitis, bronquitis y neumonía no bacteriémica) o invasivo (meningitis neumocócica, sepsis, celulitis, endocarditis, etc.).

1.1 Epidemiología de la enfermedad neumocócica e inmunogenicidad

En Europa, la incidencia anual de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) es de 31,1 casos/100 000 niños (2). En España, estudios de vigilancia activa de la enfermedad mostraron incidencias en menores de 2 años que oscilaron entre 16,8 casos/100 000 (3) y 32,4 casos/100 000 (4). Sin embargo, estudios de vigilancia pasiva mostraron una incidencia mucho más elevada, con cifras anuales en niños menores de dos años de 48,4 (5), 78,6 (6) y 93,5 casos/100 000 (7). Respecto a la meningitis neumocócica, se estima una incidencia anual de 3,4 casos por 100 000 niños menores de 10 años y para la bacteriemia, de 27,5 casos por 100 000 (8).

El determinante fundamental de la patogenicidad del neumococo radica en su cápsula y las diferencias en sus polisacáridos permiten clasificarlos en 91 serotipos agrupados en 48 serogrupos (9). La distribución de serotipos en los diferentes países del mundo no es uniforme, como tampoco lo es si tenemos en cuenta la edad del enfermo o la patología que produce. Además, en una misma área geográfica, los serotipos circulantes experimentan variaciones a lo largo del tiempo. A pesar de todo ello, se estima que unos 7 u 11 serotipos son los responsables de más del 80% de casos de enfermedad invasiva en niños menores de 5 años en todo el mundo (10).

En la nasofaringe de niños predominan los serotipos 3, 6B, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F, siendo muy infrecuente el aislamiento de los tipos 1, 5 y 46. Sin embargo, en la ENI que se produce en niños, y hasta la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente, predominaban los serotipos de la vacuna heptavalente además del 1, 3, 5, 7F y 19A (11, 12). Los cuadros neumónicos infantiles se asocian más comúnmente con los serotipos 1 y 3 y los tipos 19F, 23F, 14 y 6B con las otitis medias agudas infantiles (13).

Por último, algunos serotipos se han asociado con un mayor riesgo de padecer patologías más graves o letales en la infancia, como el 3, el 7F o el 23F (14).

1.2 Vacunas neumocócicas conjugadas

La primera vacuna neumocócica conjugada comercializada en España fue la heptavalente (VNC-7v) (Prevenar®, Wyeth Lederle Vaccines S.A.), que contiene polisacáridos de siete serotipos de neumococo (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) conjugados con un mutante no tóxico de la toxina diftérica que ejerce de proteína transportadora. La cantidad de cada uno de los polisacáridos es de 2 microgramos, excepto para el 6B, que es de 4 microgramos (15). La indicación inicial de la VNC-7v era la inmunización activa contra la enfermedad neumocócica invasiva, provocada por los serotipos incluidos en la vacuna, en niños de 2 meses a 2 años de edad y hasta los 5 años en niños de alto riesgo. Sin embargo, esta indicación se ha ampliado y actualmente incluye la prevención de la ENI, neumonía y otitis media aguda (OMA) por dichos serotipos para niños hasta los 5 años de edad. La pauta recomendada varía en función de la edad de inicio: así, en niños de 2 a 6 meses se recomiendan 3 dosis y una cuarta en el segundo año de vida; en niños que inician la vacunación entre los 7 y 11 meses se recomiendan 2 dosis y una tercera dosis en el segundo año; en niños que inician la vacunación entre los 12 y 23 meses se recomiendan 2 dosis; y a partir de los 24 meses es suficiente con una única dosis (15).

Desde agosto de 2009 se comercializa en España una vacuna antineumocócica conjugada decavalente (Synflorix®), que ofrece cobertura frente a enfermedades causadas por los siete serotipos de la vacuna anterior y por tres cepas de neumococo adicionales (serotipos 1, 5 y 7F). Su indicación es la inmunización activa frente a la enfermedad neumocócica invasiva y la otitis media aguda en lactantes y niños entre las seis semanas y los dos años de edad.

Por último, en diciembre de 2009 se concedió la autorización de comercialización europea de la vacuna antineumocócica conjugada tridecavalente (Prevenar 13®), para la prevención de la ENI, neumonía y otitis media aguda en lactantes y niños pequeños, causadas por los 13 serotipos de *Streptococcus pneumoniae* incluidos en ella. Esta vacuna incluye los siete serotipos de la anterior (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F), a los que añade seis serotipos adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F y 19A) y su comercialización en España está prevista en el primer semestre de este año.

1.3 La evaluación económica de vacunas

La evaluación económica en el ámbito sanitario consiste en la comparación de dos o más alternativas sobre la base de sus costes y sus resultados. Por tanto, para que un estudio sea considerado una auténtica evaluación económica debe cumplir dos requisitos: 1) analizar tanto los costes como los resultados o consecuencias del programa o tratamiento; 2) considerar dos o más alternativas y llevar a cabo una comparación entre ambas (16).

1.3.1 Tipos de evaluaciones económicas

Análisis coste-efectividad¹

Se incluyen todos aquellos estudios de evaluación económica que valoran los resultados en unidades no monetarias, desde medidas de resultado intermedias de carácter clínico hasta medidas de resultado finales, como muertes evitadas o años de vida ganados. El objetivo final es la obtención de un cociente coste-efectividad que exprese el coste por unidad de resultado (coste por año ganado, coste por caso detectado, etc.). El cociente coste-efectividad debe ser calculado de manera incremental, esto es, por cociente entre la diferencia en los costes de los tratamientos y la diferencia en los resultados (16).

Análisis coste-utilidad

La mayor parte de las intervenciones en el ámbito de la salud producen efectos no sólo en términos de mejora en la esperanza de vida sino también en relación con su calidad. El análisis coste-utilidad incorpora los años de vida ajustados por calidad (AVAC) que aúnan en una única medida la mejora en la supervivencia y las ganancias en calidad de vida. Este tipo de estudios recibe indistintamente la denominación de análisis coste-utilidad o bien la genérica de análisis coste-efectividad, con la particularidad de que los cocientes coste-efectividad se expresan como costes adicionales por AVAC ganado (16).

Análisis coste-beneficio

En este tipo de análisis, los efectos de un tratamiento o tecnología sanitaria se expresan en unidades monetarias, lo que permite la comparación directa de los resultados con los costes, pudiendo determinarse el valor neto del programa por diferencia entre ambas magnitudes. Su principal problema radica en la dificultad existente a la hora de reducir todos los efectos de un programa sanitario a una magnitud monetaria (16).

1.3.2 Aspectos específicos de la evaluación económica de vacunas

La evaluación económica de vacunas fue una de las primeras aplicaciones en el ámbito de la economía de la salud. Con el paso del tiempo, la aplicación de métodos analíticos y una más exacta y realista información epidemiológica, además de la introducción de los efectos indirectos de la inmunización en poblaciones no vacunadas, han logrado mejorar de forma importante la evaluación de los programas de vacunación.

Modelos estáticos frente a dinámicos

Los modelos estáticos consideran que la infección es constante en el tiempo, suelen interpretar mal la dinámica de las enfermedades infecciosas y sus características cíclicas y predicen con menos exactitud el impacto de las estrategias de vacunación (17) que los modelos dinámicos.

¹ Un completo Glosario de términos de carácter económico pueden consultarse en la página web de Avalia-t (<http://avalia-t.sergas.es>).

Perspectiva de la evaluación

En una evaluación económica, la perspectiva adoptada determinará aquellos costes que finalmente serán incluidos en la evaluación y quién soporta dichos costes. Desde una perspectiva del proveedor o de agente financiador, los costes contemplados se reducirán fundamentalmente a los costes médicos directos de la tecnología evaluada, sin contemplar otros costes que repercuten directamente sobre el paciente o terceras personas, como los de desplazamiento, de espera, de pérdida de productividad, etc. Desde una perspectiva de la sociedad, la valoración de costes es mucho más comprehensiva e incluirá todos los costes, con independencia de quién los soporte.

Descuento

Es una técnica utilizada para calcular el valor actual de los acontecimientos futuros, como por ejemplo, los costes y los efectos en la salud. Cuanto más lejano en el tiempo es el evento, menor será el valor actual (descontado).

Inmunidad de grupo

Se define como la protección indirecta que una población vacunada ejerce sobre aquellas personas no vacunadas. La magnitud de esta protección dependerá de la presencia de la infección en la comunidad, de manera que si sólo una pequeña proporción de la población es inmunizada, la vacunación conferirá poca o ninguna inmunidad de grupo, debido a que la fuerza de la infección seguirá actuando sobre la población susceptible, que prácticamente es invariable. Los escenarios de vacunación que ignoran los efectos de la inmunidad de grupo infraestimarán los efectos de la vacunación.

2 OBJETIVO

- Evaluar la eficiencia de la implantación de un programa de vacunación frente al neumococo en población pediátrica mediante la realización de una revisión sistemática de evaluaciones económicas en las que se comparen los costes y beneficios del programa frente a la alternativa de no vacunación.

3 MÉTODOS

3.1 Revisión de la literatura

Una búsqueda bibliográfica preliminar aportó una revisión sistemática de 15 evaluaciones económicas de la vacuna conjugada heptavalente del neumococo, publicadas entre agosto de 2002 y abril de 2006 (18).

Dado que dicha revisión se consideró de calidad, se realizó una actualización de la misma mediante una búsqueda de la literatura científica publicada desde enero de 2006 hasta la actualidad (abril de 2010) en las siguientes bases de datos:

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas:
 - Base de datos del *National Health Service Centre for Reviews and Dissemination*:
 - HTA (*Health Technology Assessment*)
 - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*)
 - NHSEED (*NHS Economic Evaluation Database*)
- Bases de datos generales:
 - MEDLINE (Pubmed)
 - EMBASE (Ovid)
 - *Web of science (Web of Knowledge)*
 - IME (CSIC)

Las estrategias de búsqueda específicas para cada una de las bases de datos se muestran en el anexo 1. De modo adicional, se recogió información general a través del buscador Google Académico.

El resultado de las búsquedas fue volcado en un gestor de referencias bibliográficas (*EndNote X.0.2*), con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental. Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes, se realizó una selección de estudios mediante una serie de criterios que se detallan en el siguiente apartado y, posteriormente, una revisión manual de la bibliografía referida en los mismos.

3.2 Criterios de selección de los artículos

Se incluyeron únicamente evaluaciones económicas completas que cumplieran los siguientes criterios:

- **Diseño:** estudios coste-efectividad (ACE), coste utilidad (ACU), coste-beneficio (ACB) o de minimización de costes (AMC).
- **Idioma:** se incluyeron todos aquellos estudios publicados en español, inglés, francés, portugués e italiano.
- **Intervención:** modelos de análisis de decisiones sobre programas de vacunación frente al neumococo en población pediátrica, con vacuna hepta, deca o tridecavalente.

- Medidas de resultado: los estudios deberían incluir datos relativos al análisis de la perspectiva, de los costes y de los resultados o efectos sanitarios, de ajustes temporales y de análisis de sensibilidad.

3.3 Extracción de datos y síntesis de la información

La extracción de datos se realizó siguiendo una metodología sistemática, en hojas de extracción diseñadas específicamente para esta revisión, volcándose en tablas los datos más relevantes de los estudios incluidos.

El análisis de la información contenida en los estudios y su calidad metodológica se valoró mediante una plantilla de evaluación crítica de evaluaciones económicas propuesta por SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) (19) (anexo 2).

4 RESULTADOS

4.1 Resultados de la búsqueda y selección de estudios

Una vez eliminados los estudios duplicados, la búsqueda bibliográfica quedó compuesta por 415 referencias. Tras realizar una lectura de sus resúmenes, se seleccionaron 24 estudios para su lectura a texto completo, de los que 17 cumplieron los criterios establecidos previamente y fueron incluidos en la revisión (Figura 1). Los estudios excluidos y sus causas figuran en el anexo 3. Todos los estudios seleccionados realizaban una evaluación económica de la vacuna heptavalente, y aunque no cumplían criterios de inclusión, en el apartado 4.3 se describen tres comunicaciones a Congresos sobre la vacuna tridecavalente.

Se procedió a la lectura crítica de los estudios, a la extracción y síntesis de los resultados y a su posterior evaluación. También se realizó una revisión de la bibliografía citada los artículos, sin que se incluyera ningún otro estudio adicional.

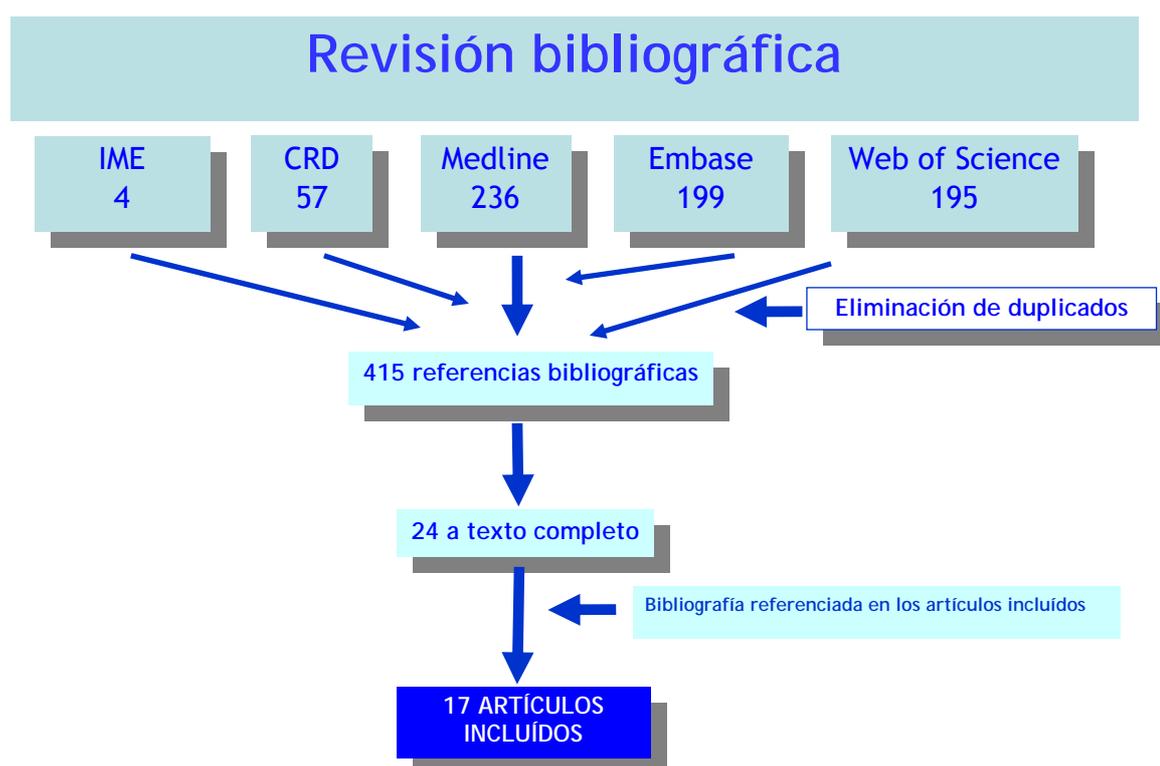


Figura 1: Diagrama de flujo de los estudios recuperados

Todos los resultados monetarios que figuran en este documento se han actualizado a euros del año 2010, teniendo en cuenta en IPC armonizado de la Unión Europea. Para los estudios realizados en otras monedas, primero se actualizó el valor monetario al año 2010, según el IPC del país correspondiente, y posteriormente se realizó el cambio a euro, según la tasa de cambio de 9 de abril de 2010.

4.2 Revisión sistemática de Beutels et al.

Beutels *et al.* publicaron en 2007 una revisión sistemática de los análisis económicos de la utilización de la vacuna antineumocócica VNC-7v en población pediátrica, recogiendo todos los estudios publicados entre agosto de 2002 y abril de 2006 (18). Los autores incluyeron 15 estudios, 11 realizados en Europa (Finlandia (20), Alemania (21), Italia (22), España (23, 24), Suiza (25, 26), Holanda (27) y Reino Unido (28-30), 3 en Canadá (31-33) y uno en Australia (34). Todos estudiaron la eficiencia de la vacunación universal de niños y en tres de ellos se evaluó, además, el impacto de una campaña de vacunación en niños de más edad (23, 25, 32) (Tabla 1).

En consonancia con los ensayos pivotaes realizados, la vacunación universal en niños consistió en la administración de 4 dosis antes de los 18 meses de edad. Sin embargo, dos estudios realizados en Inglaterra y Gales e Italia (22, 30) asumieron la administración de 3 dosis basándose en la buena respuesta de protección observada en los ensayos clínicos, pauta que también fue explorada en el análisis de sensibilidad realizado por Salo *et al.* (20).

Todos los estudios utilizaron modelos de Markov e investigaron el impacto de la vacunación en un periodo de 5-10 años, excepto uno que lo evaluó de por vida (30).

Ningún estudio incluyó en el modelo el efecto indirecto de la vacunación sobre la inmunidad comunitaria, la disminución de la resistencia a antibióticos, ni el impacto negativo del reemplazo de serotipos, excepto uno (30) que observó que la inmunidad comunitaria reducía el coste de la inclusión de la vacuna en más de 10 veces, y otro estudio que amplió un trabajo preliminar (28) para explorar su efecto (29). Hay que tener en cuenta que el primer estudio importante en demostrar los efectos de la inmunidad comunitaria se publicó en 2003 (35), cuando algunos de estos estudios ya estaban publicados o en prensa.

Como medida del efecto sobre la salud, ocho estudios utilizaron AVAC (20, 24-27, 30, 32) o años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) (34), mientras que seis evaluaron años de vida ganados sin ajustar por calidad (21, 23, 28, 29, 31, 33). Para los autores de la revisión, estos últimos estudios que no consideran la calidad de vida infraestiman la efectividad, ya que se limitan a la mortalidad, en vez de combinar los efectos de mortalidad y morbilidad, y producen una medida de la eficiencia más simple y conservadora.

Todos los estudios adoptaron la perspectiva del proveedor de servicios, incluyendo sólo los costes médicos directos. En cinco estudios se adoptó también la perspectiva de la sociedad, incluyendo los costes indirectos de pérdida de productividad (23, 27, 28, 32, 33) y en otros tres se incluyeron además los costes de la mortalidad evitada.

4.2.1 Diferencias en las estimaciones

La estimación de la eficacia de la vacuna contra la enfermedad neumocócica, tanto invasiva como no invasiva, varió considerablemente entre los estudios, a pesar de que todos se apoyaron en los mismos ensayos clínicos (36-38). En esos ensayos, realizados con intención de tratar, se estimó que la vacuna VNC-7v era capaz de prevenir alrededor del 97% de la ENI de serotipos incluidos en la

misma, el 6% de todas las otitis medias producidas en niños y el 6% de las neumonías diagnosticadas por clínica (en las que no necesariamente se realizó una radiografía de tórax).

Cinco estudios no ajustaron la eficacia de la vacuna con estimaciones de los serotipos circulantes en su país (20, 24, 26, 31, 33), por lo que asumían que la prevalencia de los mismos era idéntica a las del ensayo pivotal. Otra diferencia entre estudios fue la cobertura vacunal de la población, que en siete se consideró de forma irreal en un 100 % (20-23, 27, 30, 33). Los autores también observaron que las estimaciones realizadas en los diferentes estudios fueron muy diferentes respecto de las tasas de incidencia, tanto de enfermedad neumocócica invasiva como no invasiva.

Por último, el coste de la vacuna y de su administración también varió entre estudios, en un rango entre los 53 € (22) y los 87 € (34).

4.2.2 Diferencias en los resultados

Desde la perspectiva de la sociedad, los resultados de la vacunación universal infantil con VNC-7v osciló, por año de vida ganado (AVG), entre el ahorro neto (21) y 228 174 € (32), y por AVAC, entre 33 427 € (20) y 226 273 € (32) (Tabla 2).

Desde la perspectiva del proveedor (cuando sólo se consideran los costes médicos directos), los resultados por año de vida ganado oscilaron entre 8120 € (29) y 244 318 € (20), y por AVAC, entre 22 583 € (25) y 166 377 € (32).

En Finlandia (20), Australia (34), Inglaterra y Gales (30), Holanda (27) y Canadá (32), la vacunación con VNC-7v no se consideró tan coste-efectiva como otras tecnologías implantadas en esos países. Al contrario, se consideró que la vacunación frente al neumococo tenía un cociente coste-efectividad aceptable, en España (23), Canadá (31, 33), Alemania (21) (fundamentalmente al considerar la perspectiva de la sociedad) y Suiza (25).

Es importante hacer notar la divergencia existente entre las conclusiones de estudios pertenecientes a los mismos países. Así, en Canadá, Lebel *et al.* (33) y Moore *et al.* (31) son más favorables a la vacunación universal que De Wals *et al.* (32). Esto podría ser debido a las diferentes estimaciones del coste de la enfermedad y/o de la incidencia de enfermedad invasiva. También, en Inglaterra y Gales, McIntosh *et al.* (28) muestran unos resultados más favorables que Melegaro y Edmunds (30), presumiblemente debido a que el primero estima una mayor carga de enfermedad que el segundo en ausencia de vacunación.

Tabla 1: Características de los estudios coste efectividad realizados desde 2002 a 2005

Autor, Año	Ámbito	Tipo de estudio	Perspectiva	Horizonte (años)	Moneda original (año)	Tasa de descuento	Coste total vacuna (€)
Bos <i>et al.</i> , 2003	Holanda	ACU	Proveedor Sociedad	10	€ (2001)	4%	54,6
Claes y Graf von der Schulenburg, 2003	Alemania	ACE	Proveedor Sociedad	10	€ (2002)	5%	81,0
De Wals <i>et al.</i> , 2003	Canadá	ACE, ACU	Proveedor Sociedad	10	\$ CAN (2000)	3%	62,9
Ess <i>et al.</i> , 2003	Suiza	ACU	Proveedor	5	CHF (2001)	3%	64,2
Lebel <i>et al.</i> , 2003	Canadá	ACE	Proveedor Sociedad	10	\$ CAN (2000)	3%	65,8
McIntosh <i>et al.</i> , 2003	Inglaterra y Gales	ACE	Proveedor Sociedad	10	£ (2002)	6%	86,8
Moore <i>et al.</i> , 2003	British Columbia, Canadá	ACE	Proveedor	5	\$ CAN (2000)	NE	65,8
Ruedin <i>et al.</i> , 2003	Suiza	ACU	Proveedor	10	€ (2002)	3%	97,3
Asensi <i>et al.</i> , 2004	España	ACE	Proveedor Sociedad	10	€ (1999)	3%	75,7
Butler <i>et al.</i> , 2004	Australia	ACE, ACU	Proveedor	5	\$AU (1997-98)	5%	87,0
Melegaro y Edmunds, 2004	Inglaterra y Gales	ACE, ACU	Proveedor	Toda la vida (100)	£ (2002)	3,5%	70,4
Marchetty y Colombo, 2005	Italia	ACE	Proveedor Sociedad	14	€ (2002)	3%	52,8
McIntosh <i>et al.</i> , 2005	Reino Unido	ACE	Proveedor	10	£ (2002)	6%	86,7
Navas <i>et al.</i> , 2005	Cataluña (España)	ACE, ACU	Proveedor Sociedad	10	€ (2000)	5%	73,1
Salo <i>et al.</i> , 2005	Finlandia	ACE, ACU, ACB	Proveedor Sociedad	5	€ (2004)	3%	61,9

Fuente: Beutels *et al.* (2007). ACE: estudio coste-efectividad; ACU: estudio coste-utilidad; ACB: estudio coste-beneficio; NE: no especificado. Los datos se han actualizado a euros del año 2010 teniendo en cuenta en IPC armonizado de la Unión Europea.

Tabla 2: Características de los estudios coste-efectividad realizados desde 2002 a 2005

Autor, Año	Efectividad de la vacuna (%) frente a			Cobertura vacunación	Ajuste de efectividad por serotipos circulantes en el país	Disminución de la inmunidad por año
	Enf. Neumocócica invasiva	Otitis media aguda	Neumonía comunitaria			
Bos <i>et al</i> , 2003	86-95	5,8	11,4	100%	ENI	3% > 5 años
Claes y Graf von der Schulenburg, 2003	85,0	6,0	9,1-32,2	100%	ENI	No
De Wals <i>et al</i> , 2003	97,0	8,2	10,7	80%	ENI	1% > 3 años
Ess <i>et al</i> , 2003	97,0	7,0	11,0	70%	ENI, OMA, NC	No
Lebel <i>et al</i> , 2003	89,1	5,8	11,4	100%	No	3% > 5 años
McIntosh <i>et al.</i> , 2003	97,4	7,0	6,0	95%	ENI	1-3%
Moore <i>et al</i> , 2003	89,0	7,0	11,0	90%	No	No
Ruedin <i>et al</i> , 2003	87-89	6,0	11,0	80%	No	No
Asensi <i>et al</i> , 2004	97,4	5,8	11,4	100%	ENI	3% > 5 años
Butler <i>et al.</i> , 2004	93,9	6,4	8,9	100%	ENI	No
Melegaro y Edmunds, 2004	63-87	7,0	17,7	100%	ENI	No
Marchetty y Colombo, 2005	89,1	6,4	17,7	100%	No	3% > 5 años
McIntosh <i>et al.</i> , 2005	97,4	NE	4,3	NE	ENI	1-3%
Navas <i>et al.</i> , 2005	89,1	6,4	22,7	95%	No	No
Salo <i>et al</i> , 2005	89,1	6,0	17,7	NE	No	No

Fuente: Beutels *et al.* (2007). ENI: enfermedad neumocócica invasiva; OMA: otitis media aguda; NC: neumonía comunitaria.

Tabla 3: Costes por AVG y AVAC en los estudios coste-efectividad realizados desde 2002 a 2005

Autor, Año	Ámbito	Esquema vacunación	Perspectiva del proveedor		Perspectiva de la sociedad	
			Coste por AVG	Coste por AVAC	Coste por AVG	Coste por AVAC
Bos <i>et al.</i> , 2003	Holanda	4 dosis (2,3,4,12-15 meses)	NE	93 719€	97 491 €	83 993 €
Claes y Graf von der Schulenburg, 2003	Alemania	4 dosis (2,3,4,12-15 meses)	79 890 €	NE	Ahorro	NE
De Wals <i>et al.</i> , 2003	Canadá	4 dosis (2,4,6,12-15 meses)	178 736 €	166 377 €	118 841 €	110 285 €
		Campaña 1: 3 dosis (7-12 meses)	NE	NE	228 174 €	226 273 €
		Campaña 2: 2 dosis (12-18 meses)	NE	NE	191 096 €	192 047 €
		Campaña 3: 1 dosis (24-48 meses)	NE	NE	196 728 €	192 047 €
Ess <i>et al.</i> , 2003	Suiza	4 dosis (2,4,6,12-15 meses)	NE	22 583 €*	NE	NE
		Campaña 1: todos los <24 meses	NE	19 308 €*	NE	NE
		Campaña 2: todos los <60 meses	NE	93 091 €*	NE	NE
Lebel <i>et al.</i> , 2003	Canadá	4 dosis (2,4,6,12-15 meses)	146 974€	NE	74 897 €	NE
McIntosh <i>et al.</i> , 2003	Inglaterra y Gales	4 dosis (2,3,4,12-15 meses)	54 135 €*	NE	48 369 €*	NE
Moore <i>et al.</i> , 2003	British Columbia, Canadá	4 dosis (< 18 meses)	De 40 446 € a 86 047 €*	NE	NE	NE
Ruedin <i>et al.</i> , 2003	Suiza	3 dosis (2,4,6 meses) (PVC9-MenC)	NE	45 684 €	NE	NE
		Niños 1 año: 1 dosis PVC9-MenC	NE	17 571 €	NE	NE
Asensi <i>et al.</i> , 2004	España	4 dosis (2,3,4,12-15 meses)	91 644 €	NE	Ahorro	NE
		Campaña: todos los <60 meses	116 874 €	NE	Ahorro	NE
Butler <i>et al.</i> , 2004	Australia	4 dosis (2,4,6,12 meses)	205 627 €	108 207 € por AVAD evitado	NE	NE
Melegaro y Edmunds, 2004	Inglaterra y Gales	3 dosis (desde los 4 meses)	194 522 €	102 981 €	NE	NE
Marchetty y Colombo, 2005	Italia	3 dosis (2,4,6 meses)	44 848 €	NE	30 982 €	NE
McIntosh <i>et al.</i> , 2005	Reino Unido	4 dosis (2,3,4,12-15 meses)	8120 €	NE	NE	NE
Navas <i>et al.</i> , 2005	Cataluña (España)	4 dosis (2,3,4,12-15 meses)	77 229 €	100 420 € por AVAD evitado	18 635 €	55 415 € por AVAD evitado
Salo <i>et al.</i> , 2005	Finlandia	4 dosis (esquema NE)	244 318 €	52 201 €	156 455 €	33 427 €

Fuente: Beutels *et al.* (2007). AVG: año de vida ganado; AVAC: año ajustado por calidad de vida. Los datos se han actualizado a euros del año 2010 teniendo en cuenta en IPC armonizado de la Unión Europea.

*Los datos sin descuento significa que para el decisor es indiferente un año de vida salvado hoy que salvado en el futuro (a los 5, 30 o 200 años).

Tres estudios evaluaron la eficiencia de suplementar la introducción de la vacunación universal con VNC-7v, con una campaña de vacunación de una dosis única en niños mayores de 24 o 60 meses (23, 25, 32) y en dos de ellos, el cociente de coste-efectividad incremental para la campaña de vacunación fue menos favorable que para la vacunación universal sola (23, 32). Sin embargo, en el otro estudio (25), la campaña adicional de vacunación de todos los niños menores de 24 meses fue más coste-efectiva que la vacunación universal (19 308€ frente a 22 583 € por AVAC ganado, sin descuento).

4.2.3 Discusión de la revisión sistemática

Los autores de esta revisión observan diferentes estimaciones en los estudios incluidos que hace que los resultados obtenidos varíen ampliamente, desde un ahorro neto hasta costes superiores a 100 000 € por AVAC.

Algunos estudios comentan la dificultad de evaluar con precisión la eficiencia de la vacunación con VNC-7v debido a la incertidumbre existente respecto a la carga de la enfermedad neumocócica, la duración de la protección de la vacuna y los efectos de la vacunación a largo plazo. En algunos estudios también se comenta que sería necesaria una reducción sustancial en el precio de la vacuna para mejorar el coste-efectividad del programa de vacunación.

Como ya se ha comentado, la vacuna tiene el potencial de la denominada inmunidad comunitaria y su efecto tiene influencia tanto en el número de infecciones como en la evolución de la misma. Incluir este efecto tiene un gran impacto en el cociente coste-efectividad, y así, en el estudio de Melegaro y Edmunds (30), el cociente del caso base fue de 102 981 € por AVAC y disminuyó a 8612 € al incluir el efecto de la inmunidad comunitaria. Por el contrario, el reemplazo de serotipos puede llevar a una menor reducción de la carga de la enfermedad con el tiempo. En el mismo estudio (30), la inclusión de un reemplazo total de serotipos aumentó el cociente coste-efectividad desde 8612 € hasta 45 839 € por AVAC, aunque siguió siendo menor que la relación obtenida en el caso base.

En resumen, los estudios económicos publicados hasta 2006 no incluyen el impacto de la inmunidad comunitaria y muchos ignoran la pérdida en la calidad de vida por la enfermedad neumocócica. Los autores concluyen que si el impacto de la vacuna a largo plazo se mantiene beneficioso (determinado por una mezcla de efectos relacionados con la inmunidad comunitaria, el reemplazo de serotipos, la resistencia antibiótica y la reactividad cruzada) y si la vacunación con 3 dosis confiere una protección equivalente a la conferida con 4 dosis, el coste-efectividad del programa de vacunación con VNC-7v podría resultar aceptable en países desarrollados.

4.3 Estudios posteriores a la revisión sistemática

4.3.1 Estudios en el ámbito europeo

A partir del año 2006, casi todos los estudios publicados reflejan la inmunidad comunitaria conferida por la vacunación, si bien, la mayoría no tuvieron en cuenta la posibilidad del reemplazo de serotipos y la disminución de la efectividad de la vacuna que ello conlleva, por lo que los beneficios económicos podrían estar sobreestimados.

- **Alemania:** el estudio de Lloyd *et al* (39) examinó la relación coste-efectividad de la vacuna Prevenar® en niños de alto riesgo, considerando o no los efectos comunitarios de la vacuna. El estudio demostró que administrar la vacuna a la población de alto riesgo ofrece una mejor relación coste-efectividad (42 858 € por AVG) que si se administrase a toda la población (112 842 €). Sin embargo, al considerar los efectos indirectos de la vacunación sobre el conjunto de la población, el coste por AVG se reduciría de forma muy importante (184 €). Para los autores, si el efecto indirecto de la vacunación en Alemania es similar al observado en otros países, ofrecer la vacunación a todos los niños sería más atractivo que la política actual de ofrecerla únicamente a los de alto riesgo de presentar enfermedad neumocócica. En 2009, Claes *et al* (40) realizaron un estudio sobre el coste-efectividad de una vacunación general en Alemania con la vacuna heptavalente. Sus resultados mostraron que dicha política evitaría alrededor de 232 000 infecciones por neumococo y 1879 muertes prematuras por año. Al considerar los efectos de la inmunidad comunitaria sobre el descenso de ENI, neumonía comunitaria y OMA en la población no vacunada, la valoración económica del programa de vacunación obtuvo resultados muy beneficiosos, resultando incluso en ahorro económico tanto desde la perspectiva del sistema sanitario como desde la perspectiva de la sociedad.
- **Bélgica:** Beutels *et al.* (41) examinaron la relación coste-efectividad de la vacuna del neumococo en niños menores de dos años, empleando un modelo de simulación al que incorporaron los efectos indirectos de la inmunización en Bélgica. Los resultados del estudio indicaron que un esquema de vacunación 2+1 tendría un coste de 10 773 € por AVAC ganado, considerándose coste-efectivo en relación a otras intervenciones incluidas en el sistema de salud de Bélgica. Por su parte, un esquema 3 +1 tendría un coste de 18 054 € y el coste efectividad incremental al comparar la segunda opción frente a la primera sería de 174 493 €.
- **Holanda:** Hubben *et al.* (42) desarrollaron una aplicación web para la realización de evaluaciones económicas de la vacuna conjugada del neumococo y actualizaron los resultados de una investigación previa llevada a cabo por Bos *et al.* (27). El empleo de datos epidemiológicos y de costes más actualizados y, sobre todo, la inclusión del efecto indirecto de la inmunización, mejoró drásticamente la relación coste-efectividad de la vacuna del neumococo en comparación con los resultados previos (27). Con el modelo actual, el coste-efectividad incremental fue de 16 056 € por AVAC y de 17 891 € por AVG. Los autores realizaron también simulaciones con un esquema de vacunación de sólo tres dosis y utilizando la vacuna del neumococo de 13 serotipos.
- **Irlanda:** Tilson *et al.* (43) evaluaron el cociente coste-efectividad de implementar un programa de vacunación con la vacuna conjugada heptavalente en Irlanda. Desde una perspectiva del proveedor de los servicios sanitarios observaron que la introducción de la vacuna era altamente coste-efectiva cuando se tenían en cuenta los efectos indirectos de la vacuna sobre la población (6574 € por AVG), pero no tanto

cuando sólo se consideraban los efectos directos sobre la población vacunada (273 612 € por AVG).

- Italia: Giorgi-Rossi *et al* (44) realizaron un estudio para evaluar los resultados en salud y los costes de una hipotética campaña de vacunación entre la población infantil en la región de Lazio (Italia). Sin tener en cuenta el efecto indirecto, el coste por AVAD evitado fue de 58 001 € (adoptando una tasa de descuento del 3,5%) y de 125 573 € por AVG. Los autores observaron que la mayoría del ahorro al sistema sanitario procedía de la prevención de la hospitalización por neumonía (77%), seguido de la hospitalización por otitis (11%) y de la hospitalización por ENI (10%). A pesar de que la eficacia de la vacuna frente a neumonía y otitis es débil, el coste que suponen para el sistema sanitario es alto y hace que la campaña de vacunación sea más cara que las introducidas en ese momento en el país.
- Noruega: Wisloff *et al.* (45) utilizaron un modelo de Markov para simular los costes y los efectos sobre la salud de un programa de vacunación frente al neumococo en Noruega. Contemplando sólo los costes directos, el esquema de cuatro dosis tuvo un coste incremental por AVG de 171 556 € y de 348 719 €, dependiendo de si se incluyó o no la inmunidad indirecta. Teniendo en cuenta los costes indirectos, el coste por AVG fue de 65 034 € y 139 039 €, respectivamente. Con el esquema de tres dosis, el AVG fue de 100 916 € con inmunidad de grupo y de 206 316 € sin ella. Al incluir los costes indirectos, ambos esquemas de vacunación provocaron ahorro.
- Suecia: Bergman *et al.* (46) simularon una hipotética campaña de vacunación del neumococo en Suecia, estimando un coste incremental por AVAC de 6029 € y por AVG de 7191 €, teniendo en cuenta la inmunidad de grupo. Los autores observaron que los factores que más afectan a los resultados del análisis fueron la inclusión de los efectos indirectos de la vacuna, la incidencia y la eficacia frente a la OMA y el precio de la vacuna. Por lo tanto, si se supone una alta incidencia de OMA, el programa casi ahorraría dinero. Por su parte, Silfverdal *et al.* (47) realizaron un modelo de vacunación en Suecia con un esquema de tres dosis. Según sus autores, podrían prevenirse 18 856 casos de otitis media, 684 de neumonía, 86 de bacteriemia y 21 casos de meningitis meningocócica en niños menores de 10 años, además de 221 casos de ENI en niños mayores y de 397 casos de neumonía en adultos entre 18 y 39 años. Los autores observaron también que el mayor ahorro provenía de la reducción de OMA en niños y que su alta incidencia hacía que pequeños porcentajes de cambio tuvieran consecuencias económicas sustanciales. Las conclusiones fueron que este modelo de implementación de una campaña de vacunación en Suecia podría ser coste-efectiva, estimando una reducción neta de costes para la sociedad.

4.3.2 Estudios en el ámbito norteamericano

- Canadá: En Quebec, la vacuna del neumococo se introdujo en todos los niños menores de 5 años en diciembre de 2004 (3 dosis para niños de bajo riesgo y 4 dosis para los de alto riesgo). El estudio de Poirier *et al.* (48)

fue el primero en el que se utilizaron datos epidemiológicos anteriores y posteriores a la introducción de la vacuna VNC-7v, en vez de basarse en simulaciones basadas en los resultados de ensayos clínicos aleatorizados. La utilización de la vacuna tuvo un importante impacto en la incidencia de ENI en la población, siendo el coste por AVG y por AVAC desde el punto de vista del proveedor, de 17 403 € y 13 992 €, respectivamente, y estando cerca del gasto nulo desde una perspectiva de la sociedad.

- Estados Unidos: Ray *et al.* (49) publicaron una actualización de un estudio previo del año 2000 (50), utilizando un modelo de simulación para toda la población de EEUU, en lugar de emplear una cohorte de población. Sin incluir los efectos indirectos de la inmunización, el cociente coste-efectividad fue de 95 402 € por AVG, reduciéndose a 6389 € al incluirse éstos. Un estudio posterior de estos mismos autores (51) actualizó el análisis económico previo, considerando tres escenarios: a) teniendo en cuenta sólo los efectos directos de la vacuna en niños vacunados; b) teniendo en cuenta además los efectos indirectos de reducción de la ENI en personas no vacunadas; y c) incluyendo también los efectos indirectos sobre la reducción de hospitalizaciones por neumonía y OMA en niños menores de 5 años de edad. En el primer escenario, el coste por AVG fue de 164 788 €, teniendo en cuenta los efectos de la inmunidad comunitaria (escenario b), el programa tuvo un coste de 8526 € por AVG y se ahorrarían costes al contemplar el tercer escenario.

4.3.3 Estudios en América Central y del Sur

- Argentina: Giglio *et al.* (52) realizaron recientemente un estudio en Argentina con el objetivo de evaluar los costes económicos y los resultados en salud de una campaña universal de vacunación con la vacuna heptavalente frente al neumococo, utilizando un modelo de Markov y una cohorte de 696 451 recién nacidos. Desde una perspectiva de la sociedad, el coste incremental por AVG fue de 4446 €. El modelo estimó que la vacunación reduciría el número de muertes debido a evitar 159 casos de meningitis, 756 de bacteriemias, 4594 casos de neumonías, 84 769 casos de otitis media y 20 secuelas de meningitis. El valor del AVG se modificó de forma importante al variar el coste de la vacuna, la eficacia de la misma e incluir el efecto de la inmunidad comunitaria (2241 € por AVG). Para los autores, en Argentina esta estrategia podría ser coste-efectiva.
- Brasil: Para Vespa *et al.* (53), una campaña de vacunación universal frente al neumococo sería capaz de evitar 1047 casos de ENI, 58 226 casos de neumonía y 209 862 casos de OMA. Con un coste por dosis de vacuna de 28,96 €, el coste con un esquema de 3 dosis sería de 1908 € por AVAD evitado, y de 2525 € con uno de cuatro dosis. La inclusión del efecto comunitario rebajaría el coste a 630 € por AVAD evitado.
- Latinoamérica y Caribe: El objetivo del estudio de Sinha *et al.* (54) fue incorporar datos demográficos, epidemiológicos y de costes a una evaluación económica de una hipotética vacunación antineumocócica de niños de 45 países del área latinoamericana y del Caribe. El modelo prevendría 9500 muertes por año en niños entre 0 y 5 años o, dicho de

otro modo, salvaría aproximadamente una vida por cada 1100 niños vacunados. Desde una perspectiva del proveedor y con un precio de 45 € por vacuna, el coste por AVAD evitado sería de 4776 €, mientras que si la dosis vacunal fuera de 4,16 €, el coste del AVAD evitado se reduciría hasta 530 €. Para los autores, la vacuna frente al neumococo sería altamente coste-efectiva en el área latinoamericana y del Caribe, siempre y cuando el coste de la vacuna no sobrepasara los 33,3 €.

4.3.4 Estudios en Asia

- Corea: Sohn *et al.* (55) realizaron la primera evaluación económica de la vacunación frente al neumococo en Corea. El modelo estimó que un esquema de vacunación de cuatro dosis en la cohorte de 451 514 niños nacidos en 2006 prevendría 96 728 casos de enfermedad neumocócica y 218 muertes durante los 5 primeros años de vida. El coste incremental por AVG sería de 112 168 € y de 77 594 € para las estrategias de 4 y 3 dosis, respectivamente. En estos cálculos no se tuvo en cuenta el efecto de la inmunidad comunitaria. Para los autores, este último punto y el precio de la vacuna serían los factores más importantes a la hora de implementar una campaña de vacunación en ese país.
- Hong Kong: Lee *et al.* (56) realizaron un estudio coste-efectividad del efecto de una campaña de vacunación en Hong Kong sobre una cohorte de 57 100 niños, en un horizonte de 10 años. Teniendo en cuenta el efecto de la inmunidad comunitaria, los resultados mostraron un coste de 5188 € por AVG, desde una perspectiva del proveedor, y de 4761 € al tener en cuenta los costes directos e indirectos. Para los autores, teniendo en cuenta el umbral de coste-efectividad de la OMS, la vacunación frente al neumococo sería coste-efectiva debido al ahorro de costes que se produce si se tiene en cuenta el efecto indirecto de la vacunación sobre la enfermedad neumocócica del adulto.

4.4 Estudios realizados con la vacuna neumocócica VNC-13v

No se encontraron estudios de evaluaciones económicas completas de la vacuna neumocócica tridecaavalente, recientemente aprobada por la FDA. Sin embargo, se exponen a continuación tres comunicaciones presentadas al 27 Congreso Anual de la *European Society for Pediatric Infectious Disease* (ESPID), celebrado en Bruselas en 2009.

En la primera de ellas, Patel *et al.* (57) realizan un estudio centrado en el coste-efectividad de una vacunación en Alemania con la vacuna del neumococo de 13 serotipos. Los autores estiman que la nueva vacuna prevendría anualmente 158 nuevos casos de bacteriemia y 37 de meningitis en niños no cubiertos por la VNC-7v. Además, por los efectos de la inmunidad de grupo se prevendrían 2365 casos de ENI en niños mayores y adultos, 620 nuevas muertes y se ganarían 10 060 años de vida. Para los autores, la vacunación reduciría de forma sustancial la carga de la enfermedad neumocócica y provocaría beneficios económicos y de salud en la población, si bien, el coste-efectividad final dependería del efecto indirecto de la inmunidad, del impacto de la OMA y de la neumonía y del esquema vacunal y su precio.

Stoykova *et al.* (58) evaluaron el coste-efectividad incremental y el impacto sobre la salud pública de Reino Unido de utilizar la VNC-13v frente a la VNC-7v. Para los autores, los efectos directos de la vacunación eliminarían el 83% y el 66% de la ENI en la población vacunada, según se utilizase la vacuna de 13 o 7 serotipos. Asumiendo una cobertura del 80% y un esquema de tres dosis, la ENI se reduciría en la población general en un 24% (VNC-7v) o en un 45% (VNC-13v). Con o sin incluir los efectos indirectos, la vacuna de 13 serotipos ahorraría costes en relación a la de 7 serotipos.

La tercera comunicación es la de Strutton *et al.* (59) que evaluaron la VNC-13v en Alemania y Estados Unidos. Para los autores, los efectos directos de la vacuna de 13 serotipos eliminarían el 85,9% y el 86,5% de la ENI en la población vacunada de Alemania y EE.UU., respectivamente, con un coste incremental por AVAC de 66 600 € en Alemania y de 47 800 \$ en EE.UU. Asumiendo una cobertura del 80% y considerando los efectos indirectos, la ENI se reduciría en la población general en un 50,5% y en un 54,7%, respectivamente, y ahorraría costes en ambos países.

Por ultimo, exponer los datos de la ponencia presentada por Javier Díaz Domingo, del Centro Superior de Investigación en Salud Pública de Valencia, en el III Encuentro en Enfermedades Infecciosas celebrado en el mes de febrero de 2010 en Santiago de Compostela, con el título “Análisis de coste-efectividad del uso sistemático de la vacuna antineumocócica 13 valente en el niño”. El modelo base de este autor, centrado en la Comunidad Valenciana y sin tener en cuenta el recambio de serotipos ni el efecto comunitario, estimaba que la vacuna evitaría 18 muertes, 277 casos de ENI, 1920 de neumonía hospitalaria, 9626 de neumonía no hospitalaria y 82 599 de OMA, siendo el coste por AVAC de 29 138 €. En el análisis de sensibilidad se tuvieron en cuenta diferentes escenarios, reduciéndose de forma importante el coste al tener en cuenta el efecto comunitario. Así, con un 15% de recambio de serotipos y un efecto comunitario del 10%, el coste por AVAC se reduciría hasta los 7497 €.

Tabla 4: Característica de los estudios coste-efectividad reliaizados a partir de 2006

Autor, Año	Ámbito	Perspectiva	Horizonte	Moneda original (año)	Tasa de descuento (%)	Coste total vacuna (€)
Beutels <i>et al.</i> , 2006	Bélgica	Proveedor	Toda la vida (100 años)	€ (2005)	3%	56,1 € 2010
Ray <i>et al.</i> , 2006	EE.UU.	Sociedad	5 años	\$USA (2004)	3%	44,3 €2010
Wisloff <i>et al.</i> , 2006	Noruega	Proveedor Sociedad	Toda la vida (100 años)	NOK (2004)	3%	75,6 € 2010
Hubben <i>et al.</i> , 2007	Holanda	Proveedor	10 años	€ (2004)	NE	57,3 €2010
Bergman <i>et al.</i> , 2008	Suecia	Sociedad	Toda la vida (100 años)	SEK (2006)	3%	62,8 € 2010
Lloyd <i>et al.</i> , 2008	Alemania	Proveedor	NE	€ (2004)	5%	79,4 €2010
Sinha <i>et al.</i> , 2008	Latinoamérica y Caribe	Sociedad	5 años	\$ USA (2005)	3%	45,0 €2010
Tilson <i>et al.</i> , 2008	Irlanda	Proveedor	5 años	€ (2005)	3.5 %	87,7 €2010
Claes <i>et al.</i> , 2009	Alemania	Proveedor Sociedad	NE	€ (2005)	5%	77,7 €2010
Giorgi-Rossi <i>et al.</i> , 2009	Italia	Proveedor	10 años	€ (2005)	3,5%	52,9 €2010
Lee <i>et al.</i> , 2009	Hong Kong	Proveedor	10 años	\$ Hong Kong (2006)	5%	5,3 € 2010
Poirier <i>et al.</i> , 2009	Canadá	Proveedor Sociedad	NE	\$ CAN (2007)	3%	66,1 €2010
Ray <i>et al.</i> , 2009	EE.UU.	Proveedor	5 años	\$ USA (2006)	3%	194,6 €2010
Silfverdal <i>et al.</i> , 2009	Suecia	Sociedad	10 años	SEK (2006)	3%	57,2 €2010
Vespa <i>et al.</i> , 2009	Brasil	Sociedad	10 años	R\$ Brasil (2006)	3%	28,9 €2010
Giglio <i>et al.</i> , 2010	Argentina	Sociedad	Toda la vida (76 años)	Pesos Argentinos (2007)	3%	28,2 €2010
Sohn <i>et al.</i> , 2010	Corea	Sociedad	5 años	KW Corea (2006)	5%	52,3 €2010

Fuente: elaboración propia. Los datos en euros se han actualizado al año 2010 teniendo en cuenta en IPC armonizado de la Unión Europea. Para los estudios realizados en otras monedas, primero se actualizó el dato al año actual, según el correspondiente IPC del país, y posteriormente se cambió a euro a la tasa de cambio de 9 de abril de 2010.

Tabla 5: Características de los estudios coste-efectividad realizados a partir de 2006

Autor, Año	Efectividad de la vacuna (%) frente a			Cobertura vacunación	Ajuste de efectividad por serotipos circulantes en el país	Disminución de la inmunidad por año
	Enf. Neumocócica invasiva	Otitis media aguda	Neumonía			
Beutels <i>et al.</i> , 2006	93,9%	6%	6% (todas)	98%	Sí	Sí
Ray <i>et al.</i> , 2006	68%	7%	6% (todas)	70%	No	No
Wisloff <i>et al.</i> , 2006	93,9%	6%	17,7% (todas)	NE	Sí, ENI, NC	No
Hubben <i>et al.</i> , 2007	85,7%-93,9%	6,4%	6% (todas)	NE	Sí, ENI	3% por año
Bergman <i>et al.</i> , 2008	93,9%	6%	25,5% (Rx conf.)	100%	Sí, ENI	No
Lloyd <i>et al.</i> , 2008	92%	6%	6% (todas)	83 %	Sí	1-3%
Sinha <i>et al.</i> , 2008	97%	7%	25,7% (todas)	92%	Sí	No
Tilson <i>et al.</i> , 2008	93,9%	7%	17,7% (todas)	85%	Sí, ENI	No
Claes <i>et al.</i> , 2009	92%	6%	6% (todas)	70%	Sí	No
Giorgi-Rossi <i>et al.</i> , 2009	88%	7,9%	22% (todas)	80,1%	Sí	No
Lee <i>et al.</i> , 2009	97,4%	7%	6% (todas)	95%	Sí, ENI	Sí, 1% por año
Poirier <i>et al.</i> , 2009	96%	13,2%	13,2% (todas)	87,3%	No	No
Ray <i>et al.</i> , 2009	93,9%	NE	17,7% (todas)	85%	No	Sí
Silfverdal <i>et al.</i> , 2009	97,4%	6%	39% (todas)	98%	Sí	No
Vespa <i>et al.</i> , 2009	97%	7%	26% (Rx conf.)	96%	Sí	No
Giglio <i>et al.</i> , 2010	93%	6%	17% (todas)	92%	Sí	No
Sohn <i>et al.</i> , 2010	97,4%	57%	90%	100%	Sí	No

Fuente: elaboración propia. ENI: enfermedad neumocócica invasiva; OMA: otitis media aguda; NC: neumonía comunitaria.

Tabla 6: Costes por AVG y AVAC en los estudios coste-efectividad realizados a partir del 2006.

Autor, Año	Esquema vacunación	Inmunidad de grupo	Perspectiva del proveedor		Perspectiva de la sociedad	
			Coste por AVG	Coste por AVAC	Coste por AVG	Coste por AVAC
Beutels <i>et al.</i> , 2006	3 dosis	No	NE	50 533 €	NE	NE
		Sí	NE	10 773 €	NE	NE
	4 dosis	No	NE	64 079 €	NE	NE
		Sí	NE	18 054 €	NE	NE
Ray <i>et al.</i> , 2006	3 dosis	No	NE	NE	95 402 €	NE
		Sí	NE	NE	6389 €	2981 €
Wisloff <i>et al.</i> , 2006	3 dosis	No	206 316 €	93 066 €	Ahorro	Ahorro
		Sí	100 916 €	63 913 €	Ahorro	Ahorro
	4 dosis	No	348 719 €	156 980 €	139 039 €	62 792 €
		Sí	171 556 €	107 643 €	65 034 €	41 487 €
Hubben <i>et al.</i> , 2007	4 dosis	No	67 322 €	48 857 €	NE	NE
		Sí	17 891 €	16 056 €	NE	NE
	3 dosis	Sí	8946 €	8028 €	NE	NE
	PCV13: 4 dosis	Sí	13 648 €	11 928 €	NE	NE
Bergman <i>et al.</i> , 2008	3 dosis	Sí	NE	NE	7191 €	6029 €
Lloyd <i>et al.</i> , 2008	4 dosis, alto riesgo	No	42 858 €	NE	NE	NE
	4 dosis	No	112 842 €	NE	NE	NE
	4 dosis	Sí	184 €	NE	NE	NE
Sinha <i>et al.</i> , 2008	3 dosis	No	NE	4776 € AVAD evitado	148 541 €	4374 € AVAD evitado
Tilson <i>et al.</i> , 2008	3 dosis	No	273 612 €	NE	NE	NE
		Sí	6574 €	NE	NE	NE
Claes <i>et al.</i> , 2009	4 dosis	Sí	Ahorro	Ahorro	Ahorro	Ahorro
	3 dosis	Sí	Ahorro	Ahorro	NE	NE
Giorgi-Rossi <i>et al.</i> , 2009	3 dosis	No	125 573 €	58 001 € AVAD evitado	NE	NE
Lee <i>et al.</i> , 2009	4 dosis	No	209 192 €	NE	197 814 €	NE
		Sí	5188 €	NE	4761 €	NE
Poirier <i>et al.</i> , 2009	3 dosis	Sí	17 403 €	13 992 €	NE	360,6 €
Ray <i>et al.</i> , 2009	4 dosis	No	164 788 €	NE	NE	NE
		Sí (<5años)	8526 €			
		Sí	Ahorro			
Silfverdal <i>et al.</i> , 2009	3 dosis	Sí	NE	NE	Ahorro	NE
Vespa <i>et al.</i> , 2009	3 dosis	No	NE	1908 € AVAD evitado	57 087 €	1667 € AVAD evitado
	4 dosis	No		2525 € AVAD evitado	78 161 €	2284 € AVAD evitado
	3 dosis	Sí		630 € AVAD evitado	18 839 €	550 € AVAD evitado
Giglio <i>et al.</i> , 2010	4 dosis	No	NE	NE	4446 €	NE
		Sí			2241 €	
Sohn <i>et al.</i> , 2010	3 dosis	No	77 594 €	NE	NE	NE
	4 dosis	No	112 168 €	NE	NE	NE

Fuente: elaboración propia. AVG: año de vida ganado; AVAC: año ajustado por calidad de vida. Los datos en euros se han actualizado al año 2010 teniendo en cuenta en IPC armonizado de la Unión Europea. Para los estudios realizados en otras monedas, primero se actualizó el dato al año actual, según el IPC del país correspondiente, y posteriormente se cambió a euro a la tasa de cambio de 9 de abril de 2010.

5 DISCUSIÓN

5.1 Limitaciones en la metodología de los estudios incluidos

A pesar que en los últimos años se han realizado importantes progresos en la mejora y estandarización de la evaluación económica de tecnologías sanitarias, no existe todavía un procedimiento consensuado de evaluación. Por este motivo, en los estudios incluidos se han encontrado importantes diferencias respecto del diseño del modelo y de las estimaciones y suposiciones empleadas, lo que hace difícil realizar una comparación entre ellos y la extrapolación de la evaluación económica de un país a otro.

Un tema muy importante son los numerosos conflictos de interés observados, ya que de los diecisiete estudios realizados después de 2006, once recibieron financiación del laboratorio Wyeth, fabricante de la vacuna, y/o personal de este laboratorio es autor del estudio (39, 40, 45-47, 49, 51-53, 56) (Tabla 7).

Tabla 7: Conflictos de interés en los estudios realizados a partir de 2006

Autor, Año	Conflictos de interés
Beutels <i>et al.</i> , 2006	<ul style="list-style-type: none"> • Conflictos de interés no declarados.
Ray <i>et al.</i> , 2006	<ul style="list-style-type: none"> • Financiado en parte por Wyeth Pharmaceuticals. • Un autor pertenece a Wyeth Research, Philadelphia, PA, USA.
Wisloff <i>et al.</i> , 2006	<ul style="list-style-type: none"> • Financiado en parte por Wyeth Lederle, Norway.
Hubben <i>et al.</i> , 2007	<ul style="list-style-type: none"> • Conflictos de interés no declarados.
Bergman <i>et al.</i> , 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Financiado en parte por Wyeth Lederle, Norway. • Un autor recibió fondos de Wyeth.
Lloyd <i>et al.</i> , 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Un autor pertenece a Wyeth Pharmaceuticals, Münster, Germany.
Sinha <i>et al.</i> , 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Un autor recibió fondos de Wyeth Venezuela.
Tilson <i>et al.</i> , 2008	<ul style="list-style-type: none"> • No conflictos de interés.
Claes <i>et al.</i> , 2009	<ul style="list-style-type: none"> • Financiado en parte por Wyeth Pharma, Münster, Germany.
Giorgi-Rossi <i>et al.</i> , 2009	<ul style="list-style-type: none"> • No conflictos de interés.
Lee <i>et al.</i> , 2009	<ul style="list-style-type: none"> • Financiado en parte por Wyeth Pharmaceuticals Hong Kong Ltd. • Un autor pertenece a Wyeth Pharmaceuticals (Asia Pacific, Sydney, NSW, Australia).
Poirier <i>et al.</i> , 2009	<ul style="list-style-type: none"> • No conflictos de interés
Ray <i>et al.</i> , 2009	<ul style="list-style-type: none"> • Financiado en parte por Wyeth Pharmaceuticals. • Un autor pertenece a Wyeth Research, Philadelphia, PA, United States. • Dos autores recibieron fondos de Wyeth Pharmaceuticals.
Silfverdal <i>et al.</i> , 2009	<ul style="list-style-type: none"> • Financiado en parte por Wyeth AB, Solna, Sweden. • Un autor pertenece a Wyeth AB, Solna, Sweden.
Vespa <i>et al.</i> , 2009	<ul style="list-style-type: none"> • Financiado en parte por Wyeth Industria armacêutica, São Paulo, Brazil.
Giglio <i>et al.</i> , 2010	<ul style="list-style-type: none"> • Financiado en parte por Wyeth. • Un autor pertenece Wyeth S.A., Argentina.
Sohn <i>et al.</i> , 2010	<ul style="list-style-type: none"> • No conflictos de interés
Fuente: elaboración propia.	

5.2 Coste-efectividad de la vacuna neumocócica heptavalente

El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar el coste-efectividad de la vacunación infantil universal frente al neumococo, si bien todos los estudios incluidos evaluaron únicamente la vacuna heptavalente, y sólo 3 comunicaciones a Congresos lo hicieron de la vacuna tridecavalente.

Por otra parte, es difícil evaluar con precisión el coste-efectividad de esta vacunación, debido a la incertidumbre existente en muchos de los parámetros necesarios para su cálculo, como la carga de la enfermedad neumocócica, la duración de la protección vacunal, los efectos a largo plazo de la vacunación en la epidemiología de la enfermedad neumocócica, y los costes, tanto en términos directos como indirectos. Así, las razones de las importantes diferencias encontradas en los cocientes coste-efectividad de los estudios incluidos las podemos resumir en los siguientes puntos:

- El primero de ellos es que existen importantes incertidumbres y potenciales sesgos en la tasa de incidencia de la enfermedad y en la eficacia vacunal empleadas en los estudios, extrapoladas en muchos casos de ensayos realizados en EE.UU. Además, la eficacia vacunal se siguió solamente 5 o 10 años desde su administración, cuando su eficacia real es mucho más duradera, siendo predecible que un seguimiento mayor produciría mejores resultados en salud y ahorro de costes.
- El modelo de análisis de decisión utilizado en los estudios, con su carácter estático, no se adapta al dinamismo de las infecciones.
- No en todos los estudios se incluyó el efecto de la inmunidad comunitaria conferida por la vacunación que, como hemos visto, tiene un efecto muy positivo en el análisis coste-efectividad. Además, la mayoría no contemplaron la posibilidad de reemplazo de serotipos y la consecuente disminución de efectividad de la vacuna, pudiendo existir una sobreestimación de los beneficios económicos. Tampoco se tuvo en cuenta el fenómeno de la resistencia antibiótica.
- Existe ausencia de datos sólidos sobre el curso natural de la enfermedad y de sus complicaciones. En particular, la incertidumbre en la aparición de otitis es importante debido a ser la enfermedad neumocócica más importante y cambios en este parámetro tiene un impacto considerable en los resultados.
- Por último, otros factores importantes que difieren en los estudios son la cobertura vacunal, el precio de la vacuna y las características de los sistemas de salud.

A continuación pasamos a considerar una serie de aspectos concretos:

5.2.1 Tipo de modelo utilizado

La fuerza de la infección es un parámetro clave en evaluaciones económicas de programas de vacunación y se define como la probabilidad de que una persona sensible adquiera una infección por unidad de tiempo. En un modelo estático, la fuerza de la infección se considera constante en el tiempo, mientras que puede variar en uno dinámico. Debido a que, progresivamente, sucesivas cohortes de

personas son vacunadas o infectadas, la proporción de las susceptibles de infección en la población total va disminuyendo. El número de nuevas infecciones disminuye proporcionalmente y también lo hace la fuerza de la infección que actúa sobre los individuos susceptibles. En un modelo dinámico, esta fuerza se recalcula cíclicamente cada período de tiempo determinado, mientras que en un modelo estático sigue siendo constante (60). De esta manera, la rigidez de los modelos estáticos no se adapta a la dinámica de las infecciones, por lo que no predicen adecuadamente el impacto de las campañas de vacunación (17). Además, la simplificación de los modelos utilizados no se corresponde con la vida real y no recogen que se puedan presentar varios eventos en combinación (por ejemplo, otitis y septicemia), o eventos raros, como la artritis supurativa o combinaciones de estados (por ejemplo, una secuela neurológica moderada y epilepsia).

5.2.2 El efecto indirecto de la vacunación sobre el conjunto de la población

Como ya se ha indicado, en la evaluación económica de la vacuna del neumococo cabe diferenciar dos etapas, antes y después de 2006, ya que a partir de esa fecha se empezó a reconocer el impacto sobre el cociente coste-efectividad de los efectos indirectos de la inmunización. La incorporación de este efecto ha invertido este cociente, pasando a ser favorable en la mayoría de los estudios recientes, ya sea desde la perspectiva del proveedor o agente financiador o desde la perspectiva social, en la que también se incluyen los costes indirectos.

En las tablas 8 y 9 se muestran las importantes diferencias en los costes por AVG y por AVAC, desde el punto de vista del proveedor o de la sociedad y teniendo en cuenta o no el efecto de la inmunidad comunitaria.

Tabla 8: Coste por AVG y AVAC sin incluir el efecto indirecto de la inmunidad

Esquema vacunal	Perspectiva del proveedor		Perspectiva de la sociedad	
	Coste por AVG	Coste por AVAC	Coste por AVG	Coste por AVAC
3 dosis	77 594 € - 273 612 €	1908 € - 93 066 €	Ahorro - 148 541 €	Ahorro - 4374 €
4 dosis	8120 € - 348 719 €	2525 € - 166 377 €	Ahorro - 228 174 €	2284 € - 110 285 €

Fuente: elaboración propia. AVG: año de vida ganado; AVAC: año ajustado por calidad de vida.

Tabla 9: Coste por AVG y AVAC incluyendo el efecto indirecto de la inmunidad

Esquema vacunal	Perspectiva del proveedor		Perspectiva de la sociedad	
	Coste por AVG	Coste por AVAC	Coste por AVG	Coste por AVAC
3 dosis	Ahorro - 100 916 €	Ahorro - 63 913 €	Ahorro - 18.839 €	Ahorro - 6029 €
4 dosis	Ahorro - 171 556 €	Ahorro - 107 643 €	Ahorro - 65.034 €	Ahorro - 41 487 €

Fuente: elaboración propia. AVG: año de vida ganado; AVAC: año ajustado por calidad de vida.

Sin embargo, este efecto no ha sido estimado de igual manera en todas las evaluaciones económicas (Tabla 10), debido a que en algunos casos se utilizaron estudios realizados en EE.UU. (35, 61), relativos a la reducción del riesgo de ENI en diferentes grupos de edad debido al efecto de la vacunación antineumocócica, mientras que en otros se utilizaron los datos de EE.UU., pero adaptándolos a los serotipos circulantes en el país.

Tabla 10: Estimación del efecto de la inmunidad comunitaria en diferentes estudios

Autor, Año	Enfermedad	
Beutels <i>et al.</i> , 2006	15-44 años: ENI: 47% 45-64 años: ENI: 20%	≥ 65 años: ENI: 36%
Ray <i>et al.</i> , 2006	15-44 años: ENI: 47%; NC: 6% ≥45-64 años: ENI: 20%; NC: 3%	≥ 65 años: ENI: 36%; NC: 5%
Wisloff <i>et al.</i> , 2006	20-39 años: ENI: 8,9% 40-64 años: ENI: 12,9%	> 64 años: ENI: 22,9%
Hubben <i>et al.</i> , 2007	20-39 años: ENI: 32% 40-64 años: ENI: 8%	> 64 años: ENI: 18%
Bergman <i>et al.</i> , 2008	18-39 años: ENI: 9,3% 40-64 años: ENI: 13,8%	> 64 años: ENI: 18,7%
Lloyd <i>et al.</i> , 2008	10-19 años: BAC y NC: 30% 20-39 años: BAC y NC: 24% 40-64 años: BAC y NC: 14%	≥ 65 años: BAC: 38% ≥ 65 años: NC: 21%
Sinha <i>et al.</i> , 2008	No consta	
Tilson <i>et al.</i> , 2008	20-39 años: ENI: 32% 40-64 años: ENI: 8%	≥ 65 años: ENI: 18%
Claes <i>et al.</i> , 2009	15-44 años: ENI: 47%; NC: 6% ≥45-64 años: ENI: 20%; NC: 3%	≥ 65 años: ENI: 36%; NC: 5%
Giorgi-Rossi <i>et al.</i> , 2009	No consta	
Lee <i>et al.</i> , 2009	20-34 años: ENI: 32% 35-64 años: ENI: 8%	≥ 65 años: ENI: 18%
Poirier <i>et al.</i> , 2009	No consta	
Ray <i>et al.</i> , 2009	20-40 años: ENI: 45,1%; NC: 25,1% 40-64 años: ENI: 19,9%; NC: 17,2%	≥ 65 años: ENI: 34,6%; NC: 15,2%
Silfverdal <i>et al.</i> , 2009	10-17 años: ENI: 23% 18-39 años: ENI: 25%; NC: 16%	40-64 años: ENI: 9% ≥ 65 años: ENI: 21%
Vespa <i>et al.</i> , 2009	Media de todas las edades: ENI: 49%	
Giglio <i>et al.</i> , 2010	≥ 65 años: ENI: 65%	
Sohn <i>et al.</i> , 2010	No consta	

Fuente: elaboración propia. ENI: Enfermedad neumocócica invasiva; BAC: bacteriemia; NC: neumonía comunitaria.

Por último, Rozenbaum *et al.* (62) realizaron un modelo de evaluación económica de una campaña de vacunación en Holanda utilizando estudios previos realizados en ese país (27, 42), y estimaron que sin la inclusión de los efectos indirectos, el coste de un esquema de cuatro dosis de la vacuna del neumococo costaría 72 360 € por AVAC ganado, mientras que la inclusión de la inmunidad de grupo (según estimaciones de estudios realizados en EE.UU.) reduciría estos costes hasta 16 750 €. Cara a obtener un coste-efectividad incremental cercano a los 50 000 € por AVAC, los efectos indirectos deberían ser al menos de un 16% de los observados en EE.UU. Sin embargo estos autores consideran que hasta el momento no se ha observado una disminución de la incidencia de ENI entre los mayores de 5 años en ningún país europeo y existe la incertidumbre de si ocurrirá en el futuro (4). Los autores concluyen que la estimación de los efectos indirectos determina enormemente el coste-efectividad de la vacunación y que son necesarios estudios futuros que evalúen estos efectos indirectos mediante modelos dinámicos.

5.2.3 El fenómeno del reemplazo de serotipos

El principal y más impredecible problema de introducir una nueva vacuna en un sistema de salud universal, generalmente con muy altas tasas de cobertura vacunal, son los cambios en la ecología de la bacteria, ya que serotipos no incluidos en la vacuna puede sustituir a los incluidos como agentes etiológicos de

la enfermedad neumocócica invasiva (44), lo que llevaría, además, a una disminución del efecto de la vacuna, tanto en niños como en adultos.

Estudios en EE.UU. (63) muestran el incremento significativo de la enfermedad neumocócica entre niños y mayores de 65 años por determinados serotipos no incluidos en la vacuna heptavalente, concretamente el 3, 15, 19A, 22F y 33F. De ellos, el serotipo 19A es actualmente el principal responsable de la ENI en ese país, con incrementos superiores al 300% en las tasas de incidencia entre los años 2000 y 2005 (64).

Antes de la introducción de la VNC-7v, los niños y adultos nativos de Alaska tenían una incidencia de ENI mucho más alta que la población no nativa, fundamentalmente en niños menores de 2 años, en los que era de 450 casos por 100 000 niños al año, 3 veces más alta que en los niños no nativos. Tras su aprobación, la vacuna fue introducida rutinariamente en el calendario vacunal de Alaska en enero de 2001. Un estudio ha observado (65) que en los 3 primeros años de su introducción, las tasas globales de ENI disminuyeron en un 67% en los niños nativos menores de dos años. Sin embargo, posteriormente se observó un 82% de incremento en la incidencia de ENI y, concretamente, desde 2004, la ENI se ha visto incrementada en un 140%, en comparación con el periodo prevacunal. Al mismo tiempo se produjo un 96% de disminución de enfermedad producida por serotipos incluidos en la VNC-7v. Las conclusiones de los autores son que los niños nativos de Alaska han experimentado un reemplazamiento de la ENI por serotipos no cubiertos por la VNC-7v, por lo que se hace necesaria una vigilancia epidemiológica continua y el desarrollo de vacunas ampliadas.

De la misma forma, la VNC-7v se introdujo en Massachusetts (EE.UU.) en julio de 2000 y de los 586 casos de ENI observados entre octubre de 2001 y septiembre de 2007, el 85% fueron causados por serotipos no incluidos en la vacuna (66). En Europa, este reemplazo ha sido ya descrito en Francia (67) y en Reino Unido, en donde se ha observado en todas las edades, especialmente para los serotipos 7F, 19A y 22F (68).

5.2.4 La resistencia a antibióticos

El impacto vacunal sobre la resistencia antibiótica depende de factores tales como la distribución de serotipos, las resistencias en los mismos, el uso de antibióticos y el nivel de vida de la población, entre otros (69).

En muchos de los estudios incluidos en esta revisión no se ha considerado el potencial de la vacunación para reducir la resistencia antibiótica debido a la disminución en su uso. Así, tras la introducción de la vacuna VNC-7v en EE.UU., la tasa de enfermedad neumocócica invasiva por serotipos vacunales resistentes a la penicilina decreció en un 57% de forma global, un 81% en menores de 2 años y un 49% en mayores de 65 años (70). Sin embargo, en ese mismo país, González et al. (71) observaron un incremento de los serogrupos 15 y 33 como serotipos no vacunales causantes de ENI, detectándose en ellos resistencia a la penicilina.

A pesar de todo, no está claro el posible impacto económico de una disminución de las resistencias, ya que el patrón de utilización antibiótica en Atención Primaria es muchas veces independiente de la resistencia local.

5.2.5 El precio de la vacuna

Un aspecto clave en la estimación del coste económico de la vacunación universal con VNC-7v es el propio precio de la vacuna, debido a su impacto presupuestario y a que es fácilmente modificable. Así, los análisis de sensibilidad de algunos estudios han observado que una reducción en el precio de la vacuna haría mucho más atractivos los cocientes incrementales de coste-efectividad.

También, un precio reducido de las dosis vacunales haría posible su aplicación en países no desarrollados. Sinha *et al.* (72) realizaron un modelo de análisis de decisiones para evaluar vidas salvadas, AVAD evitados, costes y coste-efectividad de la vacunación neumocócica en niños de los 72 países más pobres del mundo. La estimación fue que, sin vacunación neumocócica, en estos países se producen anualmente 3,79 millones de muertes en niños entre 3 y 29 meses. Con una tasa de cobertura vacunal similar a la de la vacuna triple vírica, la vacunación frente al neumococo evitaría al año 262 000 de esas muertes (7%) y 8,34 millones de AVAD. En el caso de una vacunación del 100%, el número de muertes evitadas sería de 407 000 al año. El coste de la vacunación neumocócica sería de 95,5 € por AVAD evitado, como media de los 72 países analizados. Con un precio de la vacuna de 4,8 € por dosis, sería coste-efectiva en 71 de los 72 países (99%) y altamente efectiva en 68 de ellos (94%). En definitiva, los resultados muestran un alto cociente coste-efectividad, a pesar que los autores no tuvieron en cuenta el efecto indirecto de la vacunación.

6 CONCLUSIONES

- Las evaluaciones económicas realizadas hasta la fecha sobre el impacto presupuestario y los resultados en salud de la introducción universal de la vacuna heptavalente en el calendario infantil presentan resultados muy variables, debido a la incertidumbre existente respecto de la tasa de incidencia de la enfermedad, de la eficacia vacunal, de la duración de su protección y de los efectos a largo plazo sobre la epidemiología de la enfermedad neumocócica.
- Por otra parte, las diferencias existentes en los estudios respecto del modelo de análisis de decisiones, perspectiva empleada, características del sistema sanitario, costes incluidos y, fundamentalmente, de la inclusión o no de los efectos indirectos de la vacunación sobre la comunidad, hacen difícil la comparación de sus resultados y la extrapolación a otros países.
- Sin embargo, a pesar de esta incertidumbre y heterogeneidad y de la posibilidad de existencia de conflictos de interés, es preciso exponer que la mayoría de las evaluaciones, cuando incorporan la inmunidad comunitaria y la perspectiva de la sociedad, muestran un favorable cociente coste-efectividad de la vacunación frente al neumococo.
- Por último, es necesario confirmar muchas de las incertidumbres planteadas en este informe mediante estudios a largo plazo y potenciar la utilización de modelos de análisis de decisión de carácter dinámico que hagan más reales los estudios de evaluación económica de vacunas.

7 BIBLIOGRAFÍA

- (1) O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009;374(9693):893-902.
- (2) Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis*. 2010;14(3):e197-209.
- (3) Diez-Domingo J, Pereiro I, Morant A, Gimeno C, Lerma M, Oyaguez I, et al. Epidemiology of invasive streptococcus pneumoniae infections in children in Spain, 1996-1998. *J Infect*. 2002;45(3):139-43.
- (4) Munoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, García-García JJ, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2008;46(2):174-82.
- (5) Iglesias Sánchez L, Pérez-Yarza EG, García-Arenzana JM, Valiente Méndez A, Pérez-Trallero E. Epidemiología de la enfermedad invasiva neumocócica en Guipúzcoa (1981-2001). *An Esp Pediatr*. 2002;57(5):401-7.
- (6) Rodríguez-Creixems M, Berto J, Munoz P, Alonso R, Alcalá L, Bouza E. Increased incidence of pneumococcal bloodstream infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(7):661-3.
- (7) Bernaola E, Aristegui J, Herranz M, García C, Fernández C. Estudio de la incidencia de enfermedad neumocócica invasora entre 0-5 años en el País Vasco y Navarra. *An Esp Pediatr*. 2002;57(4):301-9.
- (8) Casado Flores J, Fenoll A, Aristegui Fernández J, Rodrigo De Liria C, Martinon Sánchez JM, Berron S, et al. Meningitis neumocócica en niños españoles: incidencia, serotipos y resistencia antibiótica. Estudio prospectivo multicéntrico. *An Esp Pediatr*. 2002;57(4):295-300.
- (9) Park IH, Pritchard DG, Cartee R, Brandao A, Brandileone MC, Nahm MH. Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 2007;45(4):1225-33.
- (10) World Health Organization. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO Position Paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2008;83(42):373-84.
- (11) Hausdorff W, Feikin D, Klugman K. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(2):83-93.
- (12) Jefferson T, Ferroni E, Curtale F, Rossi P, Borgia P. *Streptococcus pneumoniae* in western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(7):405-10.
- (13) Hausdorff W, Yothers G, Dagan R, Kilpi T, Pelton S, Cohen R, et al. Multinational study of pneumococcal serotypes causing acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;21(11):1008-16.

- (14) Rückinger S, von Kries R, Siedler A, van der Linden M. Association of serotype of *Streptococcus pneumoniae* with risk of severe and fatal outcome. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(2):118-22.
- (15) Guevara M, Barricarte A, Pérez B, Arriazu M, García-Cenoz M, Castilla J. La vacuna neumocócica conjugada heptavalente (Prevenar®). Diferencias en su efectividad en distintas poblaciones. *An Sist Sanit Navar*. 2008;31(2):171-92.
- (16) Pinto Prades JL, Sánchez Martínez FI, Abellán Perpiñán JM. Métodos para la evaluación económica de nuevas prestaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003.
- (17) Drummond M, Chevat C, Lothgren M. Do we fully understand the economic value of vaccines? *Vaccine*. 2007;25(32):5945-57.
- (18) Beutels P, Thiry N, Van Damme P. Convincing or confusing? Economic evaluations of childhood pneumococcal conjugate vaccination-a review (2002-2006). *Vaccine*. 2007;25(8):1355-67.
- (19) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A guideline developers' handbook (Publication nº 50). Edinburgh: SIGN: 2001 [actualizada ene 2008; citada 27 abr 2010]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>
- (20) Salo H, Sintonen H, Nuorti JP, Linna M, Nohynek H, Verho J, et al. Economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccination in Finland. *Scand J Infect Dis*. 2005;37(11-12):821-32.
- (21) Claes C, Graf von der Schulenburg JM. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination for infants and children with the conjugate vaccine PnC-7 in Germany. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(8):587-600.
- (22) Marchetti M, Colombo GL. Cost-effectiveness of universal pneumococcal vaccination for infants in Italy. *Vaccine*. 2005;23(37):4565-76.
- (23) Asensi F, De Jose M, Lorente M, Moraga F, Ciuryla V, Arikian S, et al. A pharmacoeconomic evaluation of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine in Spain. *Value Health*. 2004;7(1):36-51.
- (24) Navas E, Salleras L, Gisbert R, Domínguez A, Timoner E, Ibáñez D, et al. Cost-benefit and cost-effectiveness of the incorporation of the pneumococcal 7-valent conjugated vaccine in the routine vaccination schedule of Catalonia (Spain). *Vaccine*. 2005;23(17-18):2342-8.
- (25) Ess SM, Schaad UB, Gervaix A, Pinosch S, Szucs TD. Cost-effectiveness of a pneumococcal conjugate immunisation program for infants in Switzerland. *Vaccine*. 2003;21(23):3273-81.
- (26) Ruedin HJ, Ess S, Zimmermann HP, Szucs T. Invasive meningococcal and pneumococcal disease in Switzerland: cost-utility analysis of different vaccine strategies. *Vaccine*. 2003;21(27-30):4145-52.
- (27) Bos JM, Rumke H, Welte R, Postma MJ. Epidemiologic impact and cost-effectiveness of universal infant vaccination with a 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in the Netherlands. *Clin Ther*. 2003;25(10):2614-30.
- (28) McIntosh ED, Conway P, Willingham J, Lloyd A. The cost-burden of paediatric pneumococcal disease in the UK and the potential cost-effectiveness

- of prevention using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2003;21(19-20):2564-72.
- (29) McIntosh ED, Conway P, Willingham J, Hollingsworth R, Lloyd A. Pneumococcal pneumonia in the UK--how herd immunity affects the cost-effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV). *Vaccine*. 2005;23(14):1739-45.
- (30) Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine*. 2004;22(31-32):4203-14.
- (31) Moore D, Bigham M, Patrick D. Modelling the costs and effects of a universal infant immunization program using conjugated pneumococcal vaccine in British Columbia. *Can Commun Dis Rep*. 2003;29(11):97-104.
- (32) De Wals P, Petit G, Erickson LJ, Guay M, Tam T, Law B, et al. Benefits and costs of immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Vaccine*. 2003;21(25-26):3757-64.
- (33) Lebel MH, Kellner JD, Ford-Jones EL, Hvidsten K, Wang EC, Ciuryla V, et al. A pharmaco-economic evaluation of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Clin Infect Dis*. 2003;36(3):259-68.
- (34) Butler JR, McIntyre P, MacIntyre CR, Gilmour R, Howarth AL, Sander B. The cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Australia. *Vaccine*. 2004;22(9-10):1138-49.
- (35) Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *The New England journal of medicine*. 2003;348(18):1737-46.
- (36) Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(9):810-5.
- (37) Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(3):187-95.
- (38) Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *The New England journal of medicine*. 2001;344(6):403-9.
- (39) Lloyd A, Patel N, Scott DA, Runge C, Claes C, Rose M. Cost-effectiveness of heptavalent conjugate pneumococcal vaccine (Prevenar) in Germany: considering a high-risk population and herd immunity effects. *Eur J Health Econ*. 2008;9(1):7-15.
- (40) Claes C, Reinert RR, von der Schulenburg JM. Cost effectiveness analysis of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Germany considering herd immunity effects. *Eur J Health Econ*. 2009;10(1):25-38.
- (41) Beutels P, Van Damme P, Oosterhuis-Kafeja F. Effects and costs of pneumococcal conjugate vaccination of Belgian children. Brussels: Belgian

Health Care Knowledge Centre (KCE); 2006. KCE reports 33C (D/2006/10.273/53).

(42) Hubben GA, Bos JM, Glynn DM, van der Ende A, van Alphen L, Postma MJ. Enhanced decision support for policy makers using a web interface to health-economic models--illustrated with a cost-effectiveness analysis of nation-wide infant vaccination with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in the Netherlands. *Vaccine*. 2007;25(18):3669-78.

(43) Tilson L, Usher C, Butler K, Fitzsimons J, O'Hare F, Cotter S, et al. Economic evaluation of a universal childhood pneumococcal conjugate vaccination strategy in Ireland. *Value Health*. 2008;11(5):898-903.

(44) Giorgi-Rossi P, Merito M, Borgia P. Cost-effectiveness of introducing the conjugated pneumococcal vaccine to routine free immunizations for infants in Lazio, Italy. *Health Policy*. 2009;89(2):225-38.

(45) Wisloff T, Abrahamsen TG, Bergsaker MAR, Lovoll O, Moller P, Pedersen MK, et al. Cost effectiveness of adding 7-valent pneumococcal conjugate (PCV-7) vaccine to the Norwegian childhood vaccination program. *Vaccine*. 2006;24(29-30):5690-9.

(46) Bergman A, Hjelmgren J, Ortqvist A, Wisloff T, Kristiansen IS, Hogberg LD, et al. Cost-effectiveness analysis of a universal vaccination programme with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-7) in Sweden. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(9):721-9.

(47) Silfverdal SA, Berg S, Hemlin C, Jokinen I. The cost-burden of paediatric pneumococcal disease in Sweden and the potential cost-effectiveness of prevention using 7-valent pneumococcal vaccine. *Vaccine*. 2009;27(10):1601-8.

(48) Poirier B, De Wals P, Petit G, Erickson LJ, Pepin J. Cost-effectiveness of a 3-dose pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Vaccine*. 2009;27(50):7105-9.

(49) Ray GT, Whitney CG, Fireman BH, Ciuryla V, Black SB. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effects. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(6):494-501.

(50) Lieu TA, Ray GT, Black SB, Butler JC, Klein JO, Breiman RF, et al. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *JAMA*. 2000;283(11):1460-8.

(51) Ray GT, Pelton SI, Klugman KP, Strutton DR, Moore MR. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: an update after 7 years of use in the United States. *Vaccine*. 2009;27(47):6483-94.

(52) Giglio ND, Cane AD, Micone P, Gentile A. Cost-effectiveness of the CRM-based 7-valent pneumococcal conjugated vaccine (PCV7) in Argentina. *Vaccine*. 2010;28(11):2302-10.

(53) Vespa G, Constenla DO, Pepe C, Safadi MA, Berezin E, de Moraes JC, et al. Estimating the cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;26(6):518-28.

- (54) Sinha A, Constenla D, Valencia JE, O'Loughlin R, Gomez E, de la Hoz F, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Latin America and the Caribbean: a regional analysis. *Rev Panam Salud Publica*. 2008;24(5):304-13.
- (55) Sohn HS, Suh DC, Jang E, Kwon JW. Economic evaluation of childhood 7-valent pneumococcal conjugate vaccination in Korea. *J Manag Care Pharm*. 2010;16(1):32-45.
- (56) Lee KKC, Rinaldi F, Chan MKU, Chan STH, So TMT, Hon EKL, et al. Economic evaluation of universal infant vaccination with 7vPCV in Hong Kong. *Value in Health*. 2009;12(SUPPL. 3):S42-S8.
- (57) Patel R, Kuchenbecker U, Bowrin K, Lloyd A. The cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) compared to 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) for childhood vaccination in Germany. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(6):e191.
- (58) Stoykova B, Strutton DR, Earnshaw SR, Farkouh R. Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination relative to 7-valent pneumococcal conjugate vaccination in the United Kingdom (UK). *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(6):e200.
- (59) Strutton DR, Kuchenbecker U, Earnshaw SR, Farkouh R. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on costs and outcomes in Germany and the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(6):e201.
- (60) Pradas Velasco R, Villar FA, Mar J. Modelos matemáticos para la evaluación económica: los modelos dinámicos basados en ecuaciones diferenciales. *Gac Sanit*. 2009;23(5):473-8.
- (61) Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease-United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54(36):893-7.
- (62) Rozenbaum MH, Hoek AJ, Hak E, Postma MJ. Huge impact of assumptions on indirect effects on the cost-effectiveness of routine infant vaccination with 7-valent conjugate vaccine (Pnevnar). *Vaccine*. 2010;28(12):2367-9.
- (63) Hicks L, Harrison L, Flannery B, Hadler J, Schaffner W, Craig A. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis* 2007;196(9):1346-54.
- (64) Beall B. Vaccination with the pneumococcal 7-valent conjugate: a successful experiment but the species are adapting. *Exp Rev Vaccines*. 2007;6(3):297-301.
- (65) Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA*. 2007;297(16):1784-92.
- (66) Hsu KK, Shea KM, Stevenson AE, Pelton SI. Changing serotypes causing childhood invasive pneumococcal disease: Massachusetts, 2001-2007. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(4):289-93.

(67) Lepoutre A, Varon E, Georges S, Gutmann L, Lévy-Bruhl D. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2006. *Euro Surveill.* 2008;13(35):pii=189625. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EQ/V13N03/V13N03.pdf>.

(68) Kaye P, Malkani R, Martin S, Slack M, Trotter C, Jit M, et al. Invasive pneumococcal disease in England and Wales after 7-valent conjugate vaccine (PCV7); potential impact of 10 and 13-valent vaccines [Internet]. London: Health Protection Agency; 2009 [Consultado 27 may 2010]. Disponible en: http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1245581527892

(69) Dagan R, Klugman KP. Impact of conjugate pneumococcal vaccines on antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(12):785-95.

(70) Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med.* 2006;354(14):1455-63.

(71) González BE, Hulten KG, Lamberth L, Kaplan SL, Mason EO. *Streptococcus pneumoniae* serogroups 15 and 33: an increasing cause of pneumococcal infections in children in the United States after the introduction of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(4):301-5.

(72) Sinha A, Levine O, Knoll MD, Muhib F, Lieu TA. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in the prevention of child mortality: an international economic analysis. *Lancet.* 2007;369(9559):389-96.

ANEXOS

Anexo 1. Estrategias de búsqueda bibliográfica

BASES DE DATOS ESPECIALIZADAS EN REVISIONES SISTEMÁTICAS

CRD databases (57 ref.)

- 1# MeSH Pneumococcal Vaccines EXPLODE 1
- 2# MeSH Pneumonia, Pneumococcal EXPLODE 1 2 3 4
- 3# pneumococc*
- 4# pneumon*
- 5# vaccin*
- 6# MeSH Vaccines EXPLODE 1
- 7# #2 OR #3 OR #4
- 8# #5 OR #6
- 9# #7 AND #8
- 10# #1 OR #9
- 11# #1 OR #9
- 12# cost OR economic* OR cost-utilit* OR cost-efectiv*
- 13# #11 AND #12

2006-

BASES DE DATOS GENERALES

MEDLINE (pubmed) 236 ref.

- #1. "Pneumonia, Pneumococcal"[Mesh] OR pneumon*[TIAB] OR pneumococc*[TIAB]
- #2. "Vaccines"[Mesh] OR vaccin*[TIAB]
- #3. #1 AND #2

#4. "Pneumococcal Vaccines"[Mesh]

#5. #3 OR #5

#6. "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR cost OR economic* OR cost-utilit* OR cost-efectiv*

#7. #5 AND #6

Exclusión de artículos de opinion

2006-

EMBASE (ovid) 199 ref.

#1. Streptococcus pneumonia/ OR (pneumococc* or pneumon*).ti,ab.

#2. *vaccine/ OR vaccin*.ti,ab.

#3. #1 AND #2

#4. "cost utility analysis"/ or "cost benefit analysis"/ or "cost"/ or "cost effectiveness analysis"/ OR (cost or cost-effectiv* or cost-benefit or cost-utilit*).ti,ab.

#5. #3 AND #4

Exclusión de artículos de opinión

2006-

Web of Science (Web of Knowledge) 195 ref.

#1. Topic=(pneumococc* or pneumon*) OR Title=(pneumococc* or pneumon*)

#2. Topic=(vaccin*) OR Title=(vaccin*)

#3. Topic=(cost OR cost-effectiv* OR cost-benefit OR cost-utilit*) OR Title=(cost OR cost-effectiv* OR cost-benefit OR cost-utilit*)

#4. #1 AND #2 AND #3

Exclusión de artículos de opinión

2006-

BASES DE DATOS EN ESPAÑOL

IME (CSIC) 4 ref.

#1. vacun*

#2. pneumococ* OR pneumon* OR neumon*

#3. coste* OR efectividad OR beneficio*

#4. #1 AND #2 AND #3

Anexo 2. Plantilla de evaluación crítica de evaluaciones económicas

Plantilla de evaluación crítica de evaluaciones económicas		
Identificación del estudio:		
SECCIÓN 1: VALIDEZ INTERNA		
<i>Criterios de evaluación</i> Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (A, B, C, D) y los comentarios		<i>¿En qué medida se cumple este criterio?:</i> A: Se cumple adecuadamente B: Se cumple parcialmente C: No se cumple adecuadamente D: No se
Pregunta		Comentarios
1.1	¿Se plantea en el estudio una pregunta clara y susceptible de ser respondida?	La pregunta deberá contener información sobre las alternativas que se comparan, el punto de vista del estudio e, idealmente, el tipo de evaluación económica utilizada.
1.2	¿Está clara la importancia económica de la cuestión?	El estudio deberá proporcionar información sobre el impacto previsible de los resultados en la economía.
1.3	¿La elección del tipo de diseño está justificada?	Independientemente del tipo de estudio utilizado, deberá explicarse la razón de elegirse y sus posibles debilidades.
1.4	¿Se han incluido los costes relevantes desde el punto de vista del estudio y se han medido y valorado de forma apropiada?	Es un aspecto clave del estudio. Todos los costes relevantes en el estudio deberán ser identificados, medidos y evaluados.
1.5	¿Se han incluido los resultados finales relevantes para responder a la pregunta del estudio y se han medido y valorado de forma apropiada?	Es un aspecto clave del estudio. Todos los resultados relevantes en el estudio deberán ser identificados, medidos y evaluados.
1.6	¿Se realizan los ajustes temporales oportunos de los costes o de los efectos?	En algunos estudios, algunos costes o resultados no pueden ser evaluados en ese momento, pero sí en el futuro, debiendo ser considerados con un factor de descuento.
1.7	¿Se han explicitado las presuposiciones asumidas y se ha llevado a cabo un análisis de la sensibilidad?	Los resultados del estudio deben ser explícitos y deberá realizarse un análisis de sensibilidad.
1.8	¿Se ha realizado un análisis incremental de los costes y efectos de las alternativas?	Los resultados de una evaluación económica se expresan normalmente como costes adicionales por unidad adicional de resultado. En caso contrario, el estudio puede no ser una verdadera evaluación económica y únicamente, un estudio de costes.
1.9	¿Los resultados proporcionan información relevante para los planificadores sanitarios?	Los resultados deben ser presentados de forma clara y concisa, de manera que sea fácil su interpretación por parte de los decisores.
SECCIÓN 2: VALORACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Es este estudio una evaluación económica o un análisis de costes?	
2.2	¿Cuál es su opinión sobre la calidad de la ejecución del estudio? Codifique la respuesta con ++, + o -	++: Se cumplen todos o la mayoría de los criterios. +: Se cumplen sólo algunos de los criterios. -: Se cumplen pocos o ninguno de los criterios.
2.3	¿Los resultados son directamente aplicables al grupo de pacientes a los que va dirigido el estudio?	
Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A guideline developers' handbook (Publication nº 50). Edinburgh: SIGN; 2001 [actualizada ene 2008; consultada 27 abr 2010]. Disponible en: http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf		

Anexo 3. Artículos excluidos

CITA	CAUSA DE EXCLUSIÓN
O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, <i>et al.</i> Burden of disease caused by <i>Streptococcus pneumoniae</i> in children younger than 5 years: global estimates. <i>Lancet</i> . 2009;374(9693):893-902.	No realiza una evaluación económica ni aporta datos primarios.
Sinha A, Levine O, Knoll MD, Muhib F, Lieu TA. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in the prevention of child mortality: an international economic analysis. <i>Lancet</i> . 2007;369(9559):389-96.	Análisis de decisiones realizado para los 72 países más pobres del mundo.
Staginnus U, Ramirez de A. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination: a review of the evidence. <i>Rev esp econ salud</i> . 2007;6(4):232-40.	Revisión sistemática de estudios de evaluación económica de mala calidad.
Rozenbaum MH, Hoek AJ, Hak E, Postma MJ. Huge impact of assumptions on indirect effects on the cost-effectiveness of routine infant vaccination with 7-valent conjugate vaccine (Prevnar). <i>Vaccine</i> . 2010;28(12):2367-9.	Reinterpretación de estudios realizado con anterioridad para evaluar el impacto de la inmunidad de grupo.
Constenla D, Sinha A, Valencia JE, Gomez E, de la Hoz F, Valenzuela MT, <i>et al.</i> Identifying unit costs for use in regional economic evaluation: an illustrative analysis of childhood pneumococcal conjugate vaccine in Latin America and the Caribbean. <i>Rev Panam Salud Publica</i> . 2009;26(5):458-68.	No realiza una evaluación económica completa ni aporta datos de cociente coste-efectividad.
Augustovski FA, Garcia Marti S, Pichon-Riviere A, Debbag R. Childhood pneumococcal disease burden in Argentina. <i>Rev Panam Salud Pública</i> . 2009;25(5):423-30.	No evalúa la vacuna frente al neumococo, sino el impacto monetario de la enfermedad neumocócica.
Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS, <i>et al.</i> Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. <i>N Engl J Med</i> . 2009; 360(3):244-56.	No realiza una evaluación económica completa ni aporta datos de cociente coste-efectividad.

