

Original

## Análisis de coste-efectividad de la vacunación antineumocócica en España

Raúl Morano<sup>a,\*</sup>, Ferrán Pérez<sup>b</sup>, Max Brosa<sup>b</sup> e Isabel Pérez Escolano<sup>a</sup><sup>a</sup> Departamento de Evaluación de Medicamentos, GlaxoSmithKline, Tres Cantos, Madrid, España<sup>b</sup> Oblikue Consulting, Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 9 de noviembre de 2010

Aceptado el 17 de marzo de 2011

On-line el 2 de junio de 2011

## Palabras clave:

Vacunación antineumocócica

*Haemophilus influenzae* no tipificable

Otitis media aguda

Coste-efectividad

## RESUMEN

**Objetivo:** Análisis de coste-efectividad de la vacunación antineumocócica pediátrica en España.**Métodos:** Se utilizó un modelo determinístico poblacional en forma de árbol de decisión con un horizonte temporal de 1 año para estimar el impacto de la vacunación con *Synflorix*<sup>®</sup> o *Prevenar13*<sup>®</sup> sobre la población menor de 2 años en España, bajo la perspectiva del Sistema Nacional de Salud. Los datos epidemiológicos se obtuvieron del Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria y de la literatura. Los datos sobre costes se obtuvieron de bases de datos nacionales de costes sanitarios. Los principales resultados en salud medidos fueron los casos evitados de enfermedad neumocócica invasora, otitis media aguda (OMA), miringotomías y hospitalizaciones por neumonía. Todos los costes se expresaron en euros de 2010. La efectividad se midió en años de vida ajustados por calidad (AVAC).**Resultados:** El potencial demostrado por *Synflorix*<sup>®</sup> para prevenir episodios de OMA causados por *Haemophilus influenzae* no tipificable podría traducirse en la prevención adicional de 41.513 episodios de OMA, 36.324 prescripciones de antibióticos y 382 miringotomías, y supondrían la ganancia de 143 AVAC frente a *Prevenar13*<sup>®</sup>. El coste total de la vacunación con *Synflorix*<sup>®</sup> resultaría unos 22 millones de euros menor.**Conclusiones:** La vacunación antineumocócica de la población menor de 2 años en España con *Synflorix*<sup>®</sup>, en comparación con la vacunación con *Prevenar13*<sup>®</sup>, podría resultar en un mayor número de AVAC, así como en una reducción sustancial del coste total, resultando una estrategia dominante en términos de coste-efectividad.

© 2010 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccination in Spain

## ABSTRACT

## Keywords:

Pneumococcal vaccination

Non-typeable *Haemophilus influenzae*

Acute otitis media

Cost-effectiveness

**Objective:** To perform a cost-effectiveness analysis of pediatric pneumococcal vaccination in Spain.**Methods:** A deterministic population-based model in the form of a decision-tree with a 1-year time horizon was used to estimate the impact of vaccination with *Synflorix*<sup>®</sup> or *Prevenar13*<sup>®</sup> in children aged less than 2 years in Spain from the perspective of the National Health System. Epidemiological data were obtained from the hospital discharge minimum data set (MDS) and the literature. Data on costs were obtained from national health costs databases. The main outcomes measured were the number of cases avoided of invasive pneumococcal disease, acute otitis media (AOM) and myringotomies, and hospital admissions for pneumonia. All costs were expressed in 2010 euros. Effectiveness was measured as the number of quality-adjusted life years (QALYs) gained.**Results:** The efficacy of *Synflorix*<sup>®</sup> in preventing episodes of AOM caused by non-typeable *Haemophilus influenzae* could lead to additional prevention of 41,513 episodes of AOM, 36,324 antibiotic prescriptions and 382 myringotomy procedures and 143 QALYs gained compared with *Prevenar13*<sup>®</sup>. The total vaccination cost with *Synflorix*<sup>®</sup> would result in savings of 22 million euros.**Conclusions:** Pneumococcal vaccination with *Synflorix*<sup>®</sup> in comparison with *Prevenar13*<sup>®</sup> in children aged less than 2 years old in Spain could achieve a higher number of QALYs and a substantial cost offset. Vaccination with *Synflorix*<sup>®</sup> would be a dominant strategy in terms of cost-effectiveness.

© 2010 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

*Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* no tipificable son dos patógenos causantes de enfermedades respiratorias principalmente en la población pediátrica, en las personas de edad

avanzada y en inmunodeprimidos, que pueden tener complicaciones graves.

Las enfermedades relacionadas con *S. pneumoniae* pueden ser invasoras (enfermedad neumocócica invasora [ENI]), como la meningitis y la bacteriemia, o no invasoras, de vías respiratorias bajas como la neumonía, o de vías respiratorias altas incluyendo la otitis media aguda (OMA).

La OMA es una enfermedad de gran incidencia en la infancia y uno de los principales motivos de prescripción de antibióticos y de consultas ambulatorias<sup>1</sup>.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: raul.l.morano-larragueta@gsk.com (R. Morano).

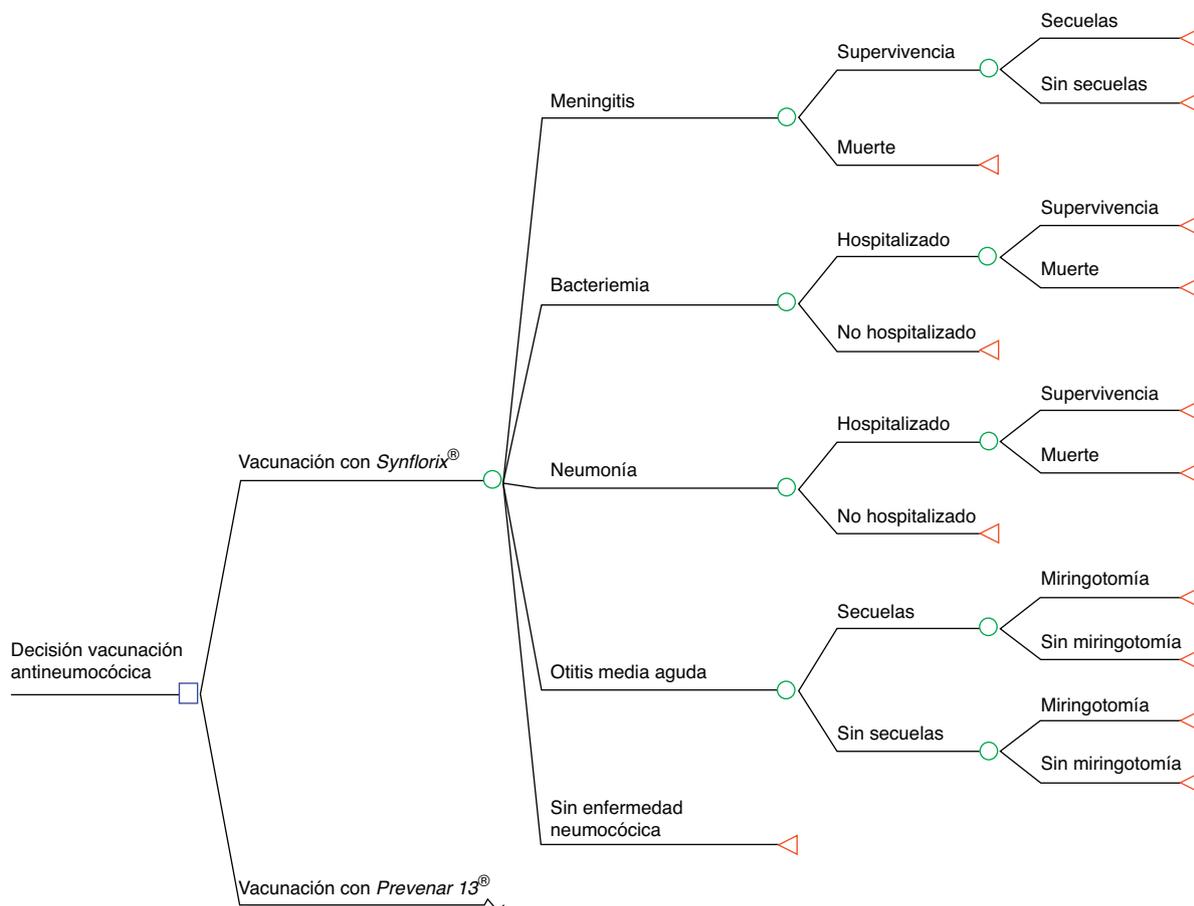


Figura 1. Estructura del modelo.

A pesar de que se han identificado más de 90 serotipos de *S. pneumoniae*, la mayoría de las infecciones neumocócicas se deben a un grupo reducido de ellos<sup>2</sup>.

Respecto a *H. influenzae* no tipificable, estudios epidemiológicos nacionales recientemente publicados destacan su incremento como causa de episodios de OMA recurrente<sup>3</sup>, y en la actualidad es causa de hasta el 42% de los casos.

Desde el año 2001 está disponible en España la vacuna antineumocócica conjugada 7-valente (*Prevenar*<sup>®</sup>), que incluye los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. En fechas recientes han sido autorizadas por la Agencia Europea del Medicamento dos nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas: la vacuna 10-valente conjugada con la proteína D de *H. influenzae* no tipificable (*Synflorix*<sup>®</sup>) y la vacuna 13-valente conjugada con toxina diftérica CRM<sub>197</sub> (*Prevenar13*<sup>®</sup>).

*Synflorix*<sup>®</sup> es una vacuna 10-valente que incluye tres serotipos adicionales a los de *Prevenar*<sup>®</sup> (1, 5 y 7F), y utiliza la proteína D de *H. influenzae* no tipificable para conjugar 8 de los 10 serotipos incluidos. Está indicada para la inmunización activa frente a ENI y OMA causadas por *S. pneumoniae* en lactantes y niños a partir de 6 semanas de edad y hasta los 2 años de edad. Ensayos clínicos aleatorizados demostraron que *Synflorix*<sup>®</sup> es eficaz en la prevención de los episodios de OMA producidos por *H. influenzae* no tipificable<sup>4</sup>.

Por su parte, *Prevenar13*<sup>®</sup> incorpora 6 serotipos adicionales respecto a *Prevenar*<sup>®</sup> (1, 5, 7F, 3, 6A y 19A), conjugados con toxina diftérica CRM<sub>197</sub>.

El objetivo de este trabajo es comparar mediante una modelización económica los resultados en salud y los costes esperados de dos intervenciones sanitarias, en este caso dos nuevas vacunas, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

## Métodos

Se empleó un modelo desarrollado para evaluar el impacto de la vacunación antineumocócica en Canadá<sup>5</sup> y que posteriormente fue adaptado para Reino Unido<sup>6</sup>. Se trata de un modelo determinístico poblacional en forma de árbol de decisión con un horizonte temporal de 1 año. La figura 1 muestra la estructura básica del modelo. Para la adaptación del modelo se siguieron las guías nacionales de evaluación económica de intervenciones sanitarias<sup>7</sup>.

Todos los costes se expresaron en euros del año 2010.

Para la selección y la validación de los datos necesarios en el análisis (datos epidemiológicos, eficacia de las vacunas y costes sanitarios asociados a las enfermedades) se contó con un panel de expertos clínicos formado por dos pediatras (atención primaria y hospital) y un microbiólogo.

En aquellos casos en que se dispuso de dos o más fuentes para la obtención de algún dato, se seleccionaron siempre los que ofreciesen una aproximación más conservadora para el análisis.

A continuación se detallan los principales datos de entrada requeridos por el modelo.

### Datos epidemiológicos

La población infantil menor de 2 años en España se estimó en unos 456.000 niños, según los datos del Instituto Nacional de Estadística<sup>8</sup>.

La distribución específica de los serotipos neumocócicos por grupo de edad para España se obtuvo del Laboratorio de Referencia de Neumococos del Instituto de Salud Carlos III<sup>9</sup> (tabla 1).

**Tabla 1**

Distribución específica de los serotipos de neumococo en España en la población menor de 2 años, en el año 2008

Serotipo	Distribución (%)
1	4,9%
3	4,9%
4	0%
5	1,3%
6A	4,0%
6B	0,4%
7F	15,6%
9V	1,8%
14	8,9%
18C	0,9%
19A	30,7%
19F	3,1%
23F	2,2%
Otros	21,3%

La tasa de incidencia anual de ENI (meningitis y bacteriemia) se calculó a partir del número de casos hospitalizados por ENI registrados en el Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria (CMBD)<sup>10</sup>. La mortalidad específica también se calculó según los datos del CMBD específicos por grupo de edad. Las incidencias de secuelas con discapacidad neurológica y auditiva se tomaron del modelo original<sup>6</sup>.

Los datos de incidencia específica por edad para neumonía que requiere hospitalización, así como su mortalidad asociada, se calcularon a partir del CMBD. Debido a la ausencia de datos de pacientes ambulatorios en España, se aplicó la relación entre casos ambulatorios y casos hospitalarios de Francia (base de datos Thales) a la incidencia de casos hospitalarios en España. La proporción de neumonías atribuidas a *S. pneumoniae* y a *H. influenzae* no tipificable se asumió como del 20% y el 5%, respectivamente<sup>6</sup>.

La proporción de episodios de OMA ambulatorios se tomó de los resultados del estudio de Garcés-Sánchez et al<sup>1</sup> en niños menores de 5 años en la Comunidad Valenciana. La proporción de casos atribuidos a *S. pneumoniae* y *H. influenzae* no tipificable se obtuvo

de una revisión sistemática de estudios epidemiológicos<sup>11</sup>, que la estimaba en 35,9% y 32,3%, respectivamente.

Las miringotomías se consideraron procedimientos hospitalarios y se estimaron a partir del CMBD.

La **tabla 2** ofrece información detallada sobre las fuentes empleadas para cada parámetro epidemiológico utilizado en el modelo.

### Eficacia de la vacunación

El caso base consideró una cobertura media vacunal del 90% de la población en edad de ser vacunada. El esquema de vacunación considerado fue de una dosis en los meses 2, 4 y 6 tras el nacimiento y una cuarta dosis de recuerdo en el mes 13.

La eficacia frente a la ENI específica por serotipo para *Synflorix*<sup>®</sup> y *Prevenar13*<sup>®</sup> se consideró similar a la indicada por Whitney et al<sup>16</sup> para *Prevenar*<sup>®</sup>. Para los tres serotipos adicionales (1, 5 y 7F) incluidos en *Synflorix*<sup>®</sup> se consideró la eficacia media frente al resto de los serotipos (94,7%). También se asumió una eficacia por protección cruzada frente al serotipo 6A del 76%<sup>16</sup>. Los mismos supuestos se asumieron para *Prevenar13*<sup>®</sup>, aunque en su caso la eficacia media fue considerada para los seis serotipos adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F y 19A).

La eficacia de la vacunación para prevenir la neumonía se estimó a partir de la literatura<sup>17</sup>. Se asumió que *Synflorix*<sup>®</sup> y *Prevenar13*<sup>®</sup> evitarían un 4,3% de los casos ambulatorios. Para las neumonías que requieren hospitalización se estimó que *Synflorix*<sup>®</sup> evitaría un 40% de los casos, frente a un 46% *Prevenar13*<sup>®</sup>. La alta eficacia de ambas vacunas para prevenir casos de neumonía graves se debería a que las dos incluyen el serotipo 1, causante de gran número de neumonías complicadas y empiemas<sup>18</sup>.

El porcentaje de casos de OMA neumocócica cubiertos por los serotipos incluidos en *Synflorix*<sup>®</sup> y *Prevenar13*<sup>®</sup> se estimó en un 71,6% y un 82,2%, respectivamente<sup>19</sup>. Los datos de eficacia para la prevención de OMA con *Synflorix*<sup>®</sup> se basaron en el estudio POET<sup>4</sup>, que mostró una reducción de los episodios de OMA causados por serotipos incluidos en la vacuna del 57,6%, y de episodios causados por *H. influenzae* no tipificable del 35,6%. Para *Prevenar13*<sup>®</sup> la

**Tabla 2**

Variables epidemiológicas empleadas en el modelo

Variable	Información adicional	Fuente	Año
Población española	Distribución por edad	Instituto Nacional de Estadística <sup>8</sup>	2009
Distribución por serotipos	Media ponderada correspondiente para cada grupo de edad	Laboratorio de Referencia de Neumococos, Instituto de Salud Carlos III <sup>9</sup>	2008
Incidencia de meningitis neumocócica	Casos hospitalizados. ICD-9 código 320.1 (2008)	CMBD <sup>10</sup>	2008
Incidencia de bacteriemia neumocócica	Casos hospitalizados. ICD-9 código 038.2 (2008)	CMBD <sup>10</sup>	2008
Mortalidad por meningitis	Casos de muertes. ICD-9 código 320.1 (2007)	CMBD <sup>10</sup>	2008
Mortalidad por bacteriemia	Casos de muertes. ICD-9 código 038.2 (2008)	CMBD <sup>10</sup>	2008
Razón de casos con secuelas por meningitis en niños	7,0% por secuelas neurológicas y 13,3% por discapacidad auditiva	McIntyre et al <sup>12</sup> y Pomeroy et al <sup>13</sup>	1997 y 1990
Razón de casos con secuelas por meningitis en adultos	19,0% por secuelas neurológicas y 25,4% por discapacidad auditiva	Auburtin et al <sup>14</sup> y Kastenbauer et al <sup>15</sup>	2002 y 2003
Neumonía hospitalizada	ICD-9 código 481 (2008)	CMBD <sup>10</sup>	2008
Neumonía, casos ambulatorios	Datos españoles no disponibles	Base de datos Thales	2007
Mortalidad por neumonía	Casos de muertes. ICD-9 código 481 (2008)	CMBD <sup>10</sup>	2008
Distribución por patógeno causante de neumonía	20,0% de los casos atribuibles a <i>S. pneumoniae</i> y 5,0% a <i>H. influenzae</i> no tipificable	De Wals et al <sup>6</sup>	2009
Procedimientos de miringotomía	ICD-9 códigos por procedimiento 20.0, 20.01 y 20.09	CMBD <sup>10</sup>	2008
Episodios de OMA	Distribución entre 0 y 5 años	Garcés-Sánchez et al <sup>11</sup>	2004
Distribución por patógeno causante de OMA	35,9% de los casos atribuibles a <i>S. pneumoniae</i> y 32,3% a <i>H. influenzae</i> no tipificable	Leibovitz et al <sup>1</sup>	2004

**Tabla 3**  
Datos de eficacia

Variable	Synflorix®	Prevenar13®	Fuente
<i>ENI por S. pneumoniae</i>			
Serotipo 1	94,7%	94,7%	Whitney et al <sup>16</sup>
Serotipo 3	0,0%	94,7%	Whitney et al <sup>16</sup>
Serotipo 4	93,0%	93,0%	Whitney et al <sup>16</sup>
Serotipo 5	94,7%	94,7%	Whitney et al <sup>16</sup>
Serotipo 6A	76,0%	94,7%	Whitney et al <sup>16</sup>
Serotipo 6B	94,0%	94,0%	Whitney et al <sup>16</sup>
Serotipo 7F	94,7%	94,7%	Whitney et al <sup>16</sup>
Serotipo 9V	99,9%	99,9%	Whitney et al <sup>16</sup>
Serotipo 14	94,0%	94,0%	Whitney et al <sup>16</sup>
Serotipo 18C	97,0%	97,0%	Whitney et al <sup>16</sup>
Serotipo 19A	0,0%	94,7%	Whitney et al <sup>16</sup>
Serotipo 19F	87,0%	87,0%	Whitney et al <sup>16</sup>
Serotipo 23F	98,0%	98,0%	Whitney et al <sup>16</sup>
<i>Neumonía</i>			
Casos hospitalizados	40,0%	46,4%	Black et al <sup>21</sup>
Casos ambulatorios	4,30%	4,30%	Black et al <sup>21</sup>
<i>OMA por S. pneumoniae y H. influenzae no tipificable</i>			
Serotipos cubiertos	57,6%	57,2%	Prymula et al <sup>4</sup> , Eskola et al <sup>20</sup>
Serotipos no cubiertos	-33,0%	-33,0%	Eskola et al <sup>20</sup>
<i>H. influenzae no tipificable</i>			
	35,6%	-11,0%	Prymula et al <sup>4</sup> , Eskola et al <sup>20</sup>
Miringotomía	65,8%	32,2%	Black et al <sup>17</sup>

ENI: enfermedad neumocócica invasora; OMA: otitis media aguda.

reducción de los casos de OMA por *S. pneumoniae* se consideró del 57,2%<sup>20</sup>, y sin eficacia frente a *H. influenzae* no tipificable.

La máxima eficacia global frente a la OMA se calculó en un 22,9% para *Synflorix*® y un 11,2% para *Prevenar13*®.

Las asunciones de eficacia empleadas en el caso base se especifican en la [tabla 3](#).

### Costes

Se realizó un análisis de los costes directos sanitarios desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

El coste total incluyó los costes de vacunación (coste farmacológico y de administración) y los costes derivados del tratamiento de los casos de ENI, neumonía y OMA. Se consideró un coste de 38,36 € por dosis de *Synflorix*® y de 49,91 € por dosis de *Prevenar13*® (Precio de Venta Laboratorio a partir del PVP IVA<sup>22</sup>), con un coste por cada administración de 4,88 €<sup>23</sup>.

El coste del tratamiento de cada episodio de enfermedad o secuela se estimó según su correspondiente Grupo Relacionado de Diagnóstico (GRD), o bien a partir del consumo de recursos correspondiente<sup>23</sup>.

La [tabla 4](#) muestra los costes unitarios utilizados en el modelo, así como las fuentes de su obtención.

**Tabla 4**  
Costes unitarios

Ítem	Coste (€ de 2010)	Comentarios	Fuente
<i>Synflorix</i> ® (una dosis)	38,86 €	Precio venta laboratorio (PVL)	A partir de PVP IVA <sup>22</sup>
<i>Prevenar13</i> ® (una dosis)	49,91 €	Precio venta laboratorio (PVL)	A partir de PVP IVA <sup>22</sup>
Administración por vacuna	4,88 €	Coste por administración	eSALUD <sup>23</sup>
Meningitis hospitalizada	6.221 €		eSALUD <sup>23</sup>
Bacteriemia hospitalizada	3.450 €	GRD código 417	eSALUD <sup>23</sup>
Neumonía hospitalizada	1.364 €	GRD código 773	eSALUD <sup>23</sup>
Neumonía ambulatoria	221 €		eSALUD <sup>23</sup> y Portalfarma <sup>22</sup>
Episodio de otitis media aguda	60 €		eSALUD <sup>23</sup> y Portalfarma <sup>22</sup>
Miringotomía	1.613 €	GRD código 62	eSALUD <sup>23</sup>
Secuela neurológica	630 €		eSALUD <sup>23</sup>
Discapacidad auditiva	525 €		eSALUD <sup>23</sup>

### Medida de los resultados

El resultado del análisis de coste-efectividad se calculó como la relación entre los costes y los AVAC incrementales entre *Synflorix*® y *Prevenar13*®. Los AVAC se estimaron mediante los valores de utilidad para las distintas enfermedades o secuelas derivadas de ellas, ponderando por la edad<sup>24-29</sup>.

### Análisis de sensibilidad

Para valorar la influencia de la incertidumbre de los parámetros en los resultados del estudio y evaluar la robustez de los resultados obtenidos, realizamos un análisis de sensibilidad probabilístico mediante una simulación de Monte-Carlo de segundo orden. En él se realizaron 1000 simulaciones sobre la relación coste-efectividad incremental<sup>30</sup>. Para ello, se seleccionaron unas distribuciones fijas y se estimaron los parámetros de cada distribución en función de los datos primarios recopilados<sup>31</sup>. La incertidumbre de los parámetros epidemiológicos de incidencia y mortalidad se evaluó mediante una distribución triangular ( $\pm 20\%$ ). Para el resto de los parámetros (distribución de serotipos, distribución de patógenos, eficacia, costes y utilidades), la [tabla 5](#) muestra las distribuciones empleadas para evaluar la incertidumbre.

Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico del modelo se expresaron mediante el plano de coste-efectividad, en el cual se representan en abscisas los AVAC incrementales y en ordenadas los costes incrementales de *Synflorix*® frente a *Prevenar13*®. Cada punto mostrado en el plano corresponde a una simulación según los parámetros y distribuciones estipulados. En el mismo plano se muestra el umbral de eficiencia comúnmente aceptado en España (30.000 €/AVAC)<sup>32</sup>.

## Resultados

### Efectividad

La [tabla 6](#) muestra el número de casos esperados de las distintas enfermedades junto al número de AVAC perdidos asociados a las opciones de vacunar con *Synflorix*® o con *Prevenar13*®.

La vacunación universal con *Synflorix*® evitaría un 9% más de casos de OMA y un 29% más de miringotomías, mientras que la vacunación con *Prevenar13*® podría evitar un 22% más casos de ENI.

*Synflorix*® evitaría más casos de OMA y, en consecuencia, un mayor número de visitas ambulatorias y de prescripciones de antibióticos (9%). Por tanto, la vacunación con *Synflorix*® obtendría un mayor número de AVAC (143 AVAC adicionales), principalmente por la reducción de la morbilidad asociada a los casos de OMA y por las miringotomías evitadas.

Asumiendo que un 87% de los casos de OMA se tratan con antibióticos, la reducción de 41.513 casos de OMA podría evitar alrededor de 36.324 prescripciones de estos fármacos.

**Tabla 5**  
Distribución de los parámetros para el análisis de sensibilidad probabilístico

Serotipos	Parámetro: serotipos Distribución para serotipos	Parámetro: eficacia frente a ENI	
		Distribución para Synflorix®	Distribución para Prevenar13®
1	Dirichlet (4,9%)	Lognormal (0,95-0,32)	Lognormal (0,95-0,32)
3	Dirichlet (4,9%)	-	Lognormal (0,95-0,32)
4	Dirichlet (0,0%)	Lognormal (0,93-0,91)	Lognormal (0,93-0,91)
5	Dirichlet (1,3%)	Lognormal (0,95-0,32)	Lognormal (0,95-0,32)
6A	Dirichlet (4,0%)	Lognormal (0,76-0,46)	Lognormal (0,95-0,32)
6B	Dirichlet (0,4%)	Lognormal (0,94-0,62)	Lognormal (0,94-0,62)
7F	Dirichlet (15,6%)	Lognormal (0,95-0,32)	Lognormal (0,95-0,32)
9V	Dirichlet (1,8%)	Lognormal (1-2,45)	Lognormal (1-2,45)
14	Dirichlet (8,9%)	Lognormal (0,94-0,57)	Lognormal (0,94-0,57)
18C	Dirichlet (0,9%)	Lognormal (0,97-0,69)	Lognormal (0,97-0,69)
19A	Dirichlet (30,7%)	-	Lognormal (0,95-0,32)
19F	Dirichlet (3,1%)	Lognormal (0,87-0,50)	Lognormal (0,87-0,50)
23F	Dirichlet (2,2%)	Lognormal (0,98-1,17)	Lognormal (0,98-1,17)
Parámetro		Distribución para Synflorix®	Distribución para Prevenar13®
Porcentaje eficacia primera dosis		Triangular (0,26-0,33-0,40)	Triangular (0,26-0,33-0,40)
Porcentaje eficacia segunda dosis		Triangular (0,53-0,66-0,79)	Triangular (0,53-0,66-0,79)
Porcentaje eficacia tercera dosis		Lognormal (0,95-0,457)	Lognormal (0,95-0,457)
Porcentaje eficacia cuarta dosis		Lognormal (1-3,23)	Lognormal (1-3,23)
Porcentaje hospitalizaciones por neumonía evitadas		Lognormal (0,4-0,095)	Lognormal (0,46-0,095)
Porcentaje de neumonías AP evitadas		Lognormal (0,04-0,04)	Lognormal (0,04-0,04)
Eficacia OMA debida a <i>S. pneumoniae</i> (serotipos en vacuna)		Lognormal (0,58-0,165)	Lognormal (0,57-0,135)
Eficacia OMA debida a <i>S. pneumoniae</i> (serotipos no en vacuna)		Lognormal (-0,33-0,153)	Lognormal (-0,33-0,153)
Eficacia OMA debida a <i>H. influenzae</i> no tipificable		Lognormal (0,36-0,205)	Lognormal (-0,11-0,096)
Porcentaje de casos de neumonía debidos a <i>S. pneumoniae</i>		Dirichlet (20,0%)	
Porcentaje de casos de neumonía debidos a <i>H. influenzae</i> no tipificable		Dirichlet (5,0%)	
Porcentaje de casos de OMA debidos a <i>S. pneumoniae</i>		Dirichlet (35,9%)	
Porcentaje de casos de OMA debidos a <i>H. influenzae</i> no tipificable		Dirichlet (32,3%)	
Coste administración vacuna		Triangular (2-4,88-7)	
Costes directos de tratamiento		Triangular (± 20%)	
Coste anual por secuela neurológica		Triangular (± 20%)	
Coste anual por secuela auditiva		Triangular (± 20%)	
Pérdida de utilidad por meningitis		Beta (7,70-324,15)	
Parámetro		Distribución	
Pérdida de utilidad por bacteriemia		Beta (6,46-811,13)	
Pérdida de utilidad por neumonía hospitalizada		Beta (6,46-811,13)	
Pérdida de utilidad por neumonía AP		Beta (3,61-607,98)	
Pérdida de utilidad por miringotomía		Triangular (0,004-0,005-0,006)	
Pérdida de utilidad por OMA		Triangular (0,004-0,005-0,006)	
Pérdida de utilidad por secuela neurológica		Triangular (0,32 -0,4-0,48)	
Pérdida de utilidad por secuela auditiva causada por meningitis		Normal (0,06-0,2-0,12)	

AP: atención primaria; OMA: otitis media aguda.

**Tabla 6**  
Resultados del modelo. Resultados en salud y costes totales

	Número de eventos	Número de eventos Synflorix®	Número de eventos Prevenar13®	Diferencia
Casos de meningitis	49	36	26	+10
Casos de bacteriemia	18	13	9	+4
Neumonía hospitalizada	448	307	284	+23
Neumonía ambulatoria	8.447	8.102	8.102	0
Miringotomías	1.312	565	947	-382
Episodios OMA	450.498	369.213	410.726	-41.513
AVAC perdidos	2.625	2.135	2.278	-143
	Coste de eventos	Coste de eventos Synflorix®	Coste de eventos Prevenar13®	Diferencia
Coste de la vacunación	-	67.011.583 €	86.066.601 €	- 19.055.018 €
Coste de administración de la vacuna (3 + 1 dosis)	-	8.014.522 €	8.014.522 €	0
Coste por meningitis	442.166 €	331.383 €	235.960 €	+ 95.423 €
Coste por bacteriemia	62.099 €	45.601 €	31.390 €	+ 14.211 €
Coste por neumonía	2.478.030 €	2.216.968 €	2.186.188 €	+ 30.780 €
Coste por OMA (incluyendo miringotomía)	29.025.165 €	22.964.537 €	26.059.723 €	- 3.095.186 €
Costes directos totales	32.007.460 €	100.584.593 €	122.594.383 €	- 22.009.790 €
Razón de coste-efectividad incremental Synflorix® frente a Prevenar13® (coste/AVAC)				Dominante

AVAC: años de vida ajustados por calidad; OMA: otitis media aguda.

## Costes

Tal y como puede verse en la tabla 6, la estrategia de vacunación con *Synflorix*<sup>®</sup> podría resultar unos 22 millones de euros menos costosa que la vacunación con *Prevenar13*<sup>®</sup>, principalmente debido a la mayor eficacia para prevenir episodios de OMA y al menor coste de adquisición de la vacuna.

## Coste-efectividad y análisis de sensibilidad

El análisis del coste incremental por AVAC muestra que la vacunación con *Synflorix*<sup>®</sup> resultaría ser una alternativa dominante, ya que tendría el potencial de ofrecer un mayor número de AVAC a un menor coste con respecto a *Prevenar13*<sup>®</sup>.

Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico mostraron la robustez de los resultados cuando se consideraba la incertidumbre y la variabilidad de los principales parámetros del modelo. El 89% de las 1000 simulaciones llevadas a cabo presentaron un menor coste y un mayor número de AVAC, lo que indica la vacunación con *Synflorix*<sup>®</sup> como dominante frente a *Prevenar13*<sup>®</sup>.

## Discusión

Las nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas, *Synflorix*<sup>®</sup> y *Prevenar13*<sup>®</sup>, ofrecen una mayor cobertura de las distintas enfermedades gracias a la inclusión de más serotipos de neumococo. De acuerdo con el modelo económico empleado, la estrategia de vacunación de los niños españoles de entre 2 y 13 meses de edad con *Synflorix*<sup>®</sup> podría suponer un menor coste y una mayor efectividad expresada como número de AVAC, con respecto a la vacunación con *Prevenar13*<sup>®</sup>, por lo que resulta una intervención coste-efectiva desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

La elevada incidencia de OMA en la población infantil, junto a la mayor protección frente a ella que puede proporcionar *Synflorix*<sup>®</sup> al estar conjugada con la proteína D de *H. influenzae* no tipificable, resultaría en potenciales ahorros de costes por enfermedad además de en una mayor efectividad.

Como ya se ha comentado, los estudios epidemiológicos nacionales destacan el aumento de los episodios de OMA recurrentes causados por *H. influenzae* no tipificable<sup>3</sup>, otorgando a este patógeno hasta el 42% de los casos. Así pues, la asunción empleada en el modelo (32% de OMA causadas por *H. influenzae* no tipificable) puede considerarse conservadora.

Ésta es la primera evaluación económica sanitaria que compara directamente el impacto de las nuevas vacunas antineumocócicas en España, y por lo tanto no es posible comparar nuestros resultados con los de otros trabajos. Sin embargo, recientemente se publicó un análisis de coste-utilidad de la incorporación de estas nuevas vacunas conjugadas al programa de vacunación de la Comunidad de Madrid<sup>33</sup>. Dicho análisis evalúa el impacto de las vacunas exclusivamente sobre la ENI y en la Comunidad de Madrid, y sus resultados indican que la incorporación de *Prevenar13*<sup>®</sup> aportaría 224 AVAC frente a 70 AVAC con *Synflorix*<sup>®</sup>, con un coste incremental de 16.908 €/AVAC ganado. El análisis concluye que la inclusión de *Prevenar13*<sup>®</sup> resultaría una estrategia coste-efectiva frente a *Synflorix*<sup>®</sup>. No es posible comparar los resultados del trabajo de Picazo et al<sup>33</sup> con el presente estudio debido a que nuestro análisis incluye el impacto de la vacunación antineumocócica tanto sobre la ENI como sobre la enfermedad no invasora (OMA, sus complicaciones, consumo de recursos y costes asociados), y hace una aproximación desde la perspectiva nacional.

Algunas limitaciones de nuestro análisis provienen de la ausencia de datos registrados sobre casos ambulatorios de neumonía y OMA. En estos casos, de los cuales no se disponía de datos nacionales o bien se tuvo que recurrir a varias fuentes, se contó con la

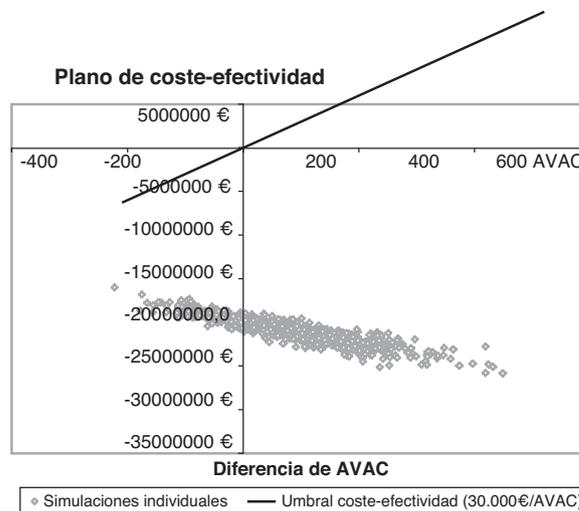


Figura 2. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico.

validación por parte de un panel de expertos compuesto por dos pediatras (atención primaria y hospital) y un microbiólogo. Además, cuando se dispuso de dos o más datos para una misma variable del estudio se optó siempre por la que ofreciese una aproximación más conservadora al análisis.

De esta forma, finalmente los datos ambulatorios para la neumonía se tomaron de un registro de casos ambulatorios del Sistema Nacional de Salud de Francia, mientras que para la OMA la información se obtuvo de un estudio retrospectivo llevado a cabo en niños de la Comunidad Valenciana<sup>1</sup>.

El presente estudio asume que *Synflorix*<sup>®</sup> ofrece una protección adicional frente a la OMA causada por *H. influenzae* no tipificable, tal como se recoge en el European Public Assessment Report emitido por la Agencia Europea del Medicamento<sup>34</sup> en el momento de la autorización de la vacuna. Se han realizado estudios clínicos en los cuales se ha observado este efecto<sup>4</sup>, y actualmente se están llevando a cabo más estudios clínicos que buscan evaluar esta protección de *Synflorix*<sup>®</sup> frente a las infecciones producidas por *H. influenzae* no tipificable<sup>35</sup>.

La eficacia de *Synflorix*<sup>®</sup> en la prevención de episodios de OMA por *H. influenzae* no tipificable es uno de los datos que más influyeron en los resultados del análisis. Por ello se incluyó este valor en el análisis de sensibilidad probabilístico, con la intención de evaluar la robustez de los resultados del análisis de coste-efectividad si se considerasen otros valores para dicha variable. El análisis de sensibilidad realizó múltiples simulaciones del modelo alterando el valor de eficacia frente a la OMA por *H. influenzae* no tipificable entre los intervalos de confianza inferior y superior del ensayo clínico de *Synflorix*<sup>®</sup> del cual se tomó el valor del caso base. Los resultados de dicho análisis mostraron que la mayoría de las simulaciones se mantuvieron en una relación de coste-efectividad incremental favorable a *Synflorix*<sup>®</sup>, tal como se aprecia en la figura 2.

Por último, cabe mencionar que el presente estudio no incluye el efecto de la protección de grupo (o de rebaño), que es como se conoce a la protección que tiene lugar en la población no inmunizada por el hecho de vacunar a un determinado grupo debido a la disminución del número de portadores del patógeno. Puesto que el presente estudio pretendía evaluar el impacto directo de las vacunas en la población infantil, este efecto de grupo no se incluyó. No obstante, la misma herramienta de modelización había sido utilizada previamente para analizar el coste-efectividad de la vacunación con *Synflorix*<sup>®</sup> frente a un escenario de no vacunación, teniendo en cuenta la protección de grupo sobre toda la población<sup>36</sup>. Los resultados de aquel análisis concluyeron que la vacunación con *Synflorix*<sup>®</sup> frente a la estrategia de no vacunar

resultaría coste-efectiva desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

## Conclusiones

El presente trabajo adapta al entorno español un modelo de evaluación económica con el objetivo de estimar el impacto de las nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas, tanto sobre los costes como sobre los resultados en salud. De acuerdo con el análisis de coste-efectividad llevado a cabo, la vacunación con *Synflorix*<sup>®</sup> podría tener una mayor efectividad, medida como número de AVAC, y a un menor coste que la vacunación con *Prevenar13*<sup>®</sup>, por lo que resultaría una intervención coste-efectiva desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

Considerando la constante evolución de los patrones epidemiológicos relacionados con la enfermedad neumocócica en nuestro país, sería conveniente actualizar el presente análisis conforme vaya surgiendo nueva evidencia al respecto.

## Contribuciones de autoría

F. Pérez y M. Brosa desarrollaron el estudio y adaptaron la herramienta de modelización económica al entorno nacional. F. Pérez y M. Brosa obtuvieron los datos y realizaron los análisis. R. Morano e I. Pérez Escolano contribuyeron en la interpretación de los resultados y revisaron los borradores del manuscrito. Todos los autores aprobaron la versión final del manuscrito.

## Financiación

El presente estudio ha contado con la financiación de GlaxoSmithKline S.A. para su realización. El análisis lo realizó una empresa consultora independiente contratada por GlaxoSmithKline S.A. con ese fin.

## Conflicto de intereses

R. Morano e I. Pérez-Escolano son empleados de GlaxoSmithKline España, empresa comercializadora de *Synflorix*<sup>®</sup>. F. Pérez y M. Brosa son empleados de Oblikue Consulting S.L., consultora independiente contratada para la realización del estudio.

## Bibliografía

- Garcés-Sánchez M, Díez-Domingo J, Álvarez de Labiada T, et al. Epidemiología e impacto de la otitis media aguda en la Comunidad Valenciana. *An Pediatr*. 2004;60:125-32.
- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003;348:1737-46.
- Pumarola F, Marès J, Losada I, et al. Is non-typeable *Haemophilus influenzae* (NTHi) a dominant pathogen in recurrent and treatment failure acute otitis media (AOM) episodes in young Spanish children? 48th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. 2010. Abstr.
- Prymula R, Peeters P, Chrobok V, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet*. 2006;367:740-8.
- De Wals P, Petit G, Erickson LJ, et al. Benefits and costs of immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Vaccine*. 2003;21:3757-64.
- De Wals P, Black S, Borrow R, et al. Modeling the impact of a new vaccine on pneumococcal and nontypable *Haemophilus influenzae* diseases: a new simulation model. *Clin Ther*. 2009;31:2152-69.
- López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010;24:154-70.
- Instituto Nacional de Estadística. Población 2008. Disponible en: [www.ine.es](http://www.ine.es).
- Fenoll A. Evolución de los serotipos de neumococo a lo largo de tres décadas. *Bol Pediatr*. 2009;49:159-61.
- Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria 2008. Disponible en: [www.msps.es](http://www.msps.es).
- Leibovitz E, Jacobs MR, Dagan R. *Haemophilus influenzae*: a significant pathogen in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:1142-52.
- McIntyre PB, Berkey CS, King SM, et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA*. 1997;278:925-31.
- Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR, et al. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med*. 1990;323:1651-7.
- Auburtin M, Porcher R, Bruneel F, et al. Pneumococcal meningitis in the intensive care unit: prognostic factors of clinical outcome in a series of 80 cases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:713-7.
- Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain*. 2003;126:1015-25.
- Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet*. 2006;368:1495-502.
- Black S, Lieu TA, Ray GT, et al. Assessing costs and cost effectiveness of pneumococcal disease and vaccination within Kaiser Permanente. *Vaccine*. 2000;19 Suppl 1:83-6.
- Obando I, Muñoz-Almagro C, Arroyo LA, et al. Pediatric parapneumonic empyema, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1390-7.
- Hausdorff WP, Yothers G, Dagan R, et al. Multinational study of pneumococcal serotypes causing acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:1008-16.
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001;344:403-9.
- Black SB, Shinefield HR, Ling S, 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;21:810-5.
- Consejo General del Colegio Oficial de Farmacéuticos (CGCOF) 2010. Disponible en: [www.portalfarma.com](http://www.portalfarma.com).
- Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios eSALUD. Barcelona: Oblikue Consulting, S.L. 2010. Disponible en: [www.oblikue.com/bddcostes](http://www.oblikue.com/bddcostes).
- Health Survey for England, 1996. (Consultado el 5/11/2007.) Disponible en: <http://www.archive.official-documents.co.uk/document/doh/survey96/tab5-29.htm>.
- Bennett JE, Sumner 2nd W, Downs SM, et al. Parents' utilities for outcomes of occult bacteraemia. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154:43-8.
- Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine*. 2004;22:4203-14.
- Morrow A, De Wals P, Petit G, et al. The burden of pneumococcal disease in the Canadian population before routine use of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2007;18:121-7.
- Cheng AK, Niparko JK. Cost-utility of the cochlear implant in adults: a meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;125:1214-8.
- Oostenbrink R, Oostenbrink JB, Moons KG, et al. Cost-utility analysis of patient care in children with meningial signs. *Int J Technol Assess Health Care*. 2002;18:485-96.
- Briggs AH. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics*. 2000;17:479-500.
- Claxton K, Sculpher M, McCabe C, et al. Probabilistic sensitivity analysis for NICE technology assessment: not an optional extra. *Health Econ*. 2005;14:339-47.
- Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, et al. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit*. 2002;16:334-43.
- Picazo JJ, Méndez C, Oyaguez I, et al. Coste-utilidad de la incorporación de las nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas al programa de vacunación de la Comunidad de Madrid. Impacto sobre la enfermedad neumocócica invasora. *Vacunas*. 2010;11:96-104.
- European Medicines Agency (EMA). Committee for medicinal products for human use. Guideline on clinical evaluation of new vaccines (EMA/CHMP/VWP/164653/2005). Disponible en <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/vwp/16465305enfin.pdf>.
- Clinicaltrials.gov [Internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00466947?term=NCT+00466947&rank=1>.
- Marès J, Moraga-Llop F, Fenoll A, et al. Modeling the outcomes of vaccination with the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein-D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Spain. *Value in Health*. 2009;12:A426.