



Original

Artículo español

Las vacunas antineumocócicas tienen costes y las complicaciones en los no vacunados los tienen mayores

Pneumococcal vaccines have costs and the complications in the unvaccinated have higher

Raúl Godoy Mayoral¹, Francisco J. Callejas González¹, Sergio García Castillo¹, Javier Cruz², Marta Genoves³, Pedro J. Tárraga López⁴

¹ Facultativo Especialista Área Neumología de la Gerencia Atención Integrada de Albacete, España

² Facultativo Especialista Área Neumología de la Gerencia Atención Integrada de Almansa (Albacete), España

³ Facultativo Especialista Área Cirugía torácica de la Gerencia Atención Integrada de Albacete, España

⁴ Médico Familia del EAP de Albacete, España

Resumen

Objetivo: Analizar el impacto económico de la vacunación de la cohorte de 65 años con la vacuna antineumocócica en la Comunidad Autónoma (CCAA) de Castilla-La Mancha.

Métodos: Se adaptó un modelo de transmisión dinámica basado en ecuaciones diferenciales para analizar la carga de enfermedad neumocócica (EN) en población de 65+ años durante 5 años, siendo vacunada anualmente un 59%. Se aplicó una eficacia de VNC13 del 52,5% (estudio CAPITA), cobertura de serotipos vacunales del 60,1% (estudio CAPA) e incidencia de EN en la Comunidad de 258,5/100.000 casos año (CMBD 2011-2015). La perspectiva fue la del SESCOAM; costes de casos de EN hospitalizada según CMBD de la CCAA (neumonía hospitalizada; 4.675€, neumonía invasiva; 4.792€, meningitis; 11.9342€, bacteriemia primaria; 4.792€) y coste de neumonía extrahospitalaria de 358€.

Resultados: La vacunación con VNC13 reduciría la incidencia de EN en un 75%, hasta 324,7 casos/100.000 acumulados en 5 años. Como consecuencia, se espera evitar 1.219 casos de EN; 715 neumonías hospitalizadas, 437 neumonías extrahospitalarias y 67 casos de enfermedad invasiva. El coste de vacunación esperado en 5 años de 2,3 millones de euros se compensaría completamente al evitar 3,9 millones de euros de costes médicos de enfermedad, con un ahorro neto acumulado de 1,4 millones de Euros (tasa de descuento del 3%). El análisis de sensibilidad con distintos escenarios fue robusto.

Conclusión: Los costes de las complicaciones por enfermedad neumocócica son mayores que los que tiene una campaña de vacunación antineumocócica VNC13 en adultos de 65 años. La muerte aumenta en pacientes no vacunados.

Palabras clave

vacuna antineumocócica conjugada 13-valente; impacto presupuestario; cohorte de 65 años; carga enfermedad neumocócica; España; ecuaciones diferenciales; modelo dinámico

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pitarraga@sescam.jccm.es (Pedro J. Tárraga López).

Recibido el 15 de noviembre de 2017; aceptado el 28 de noviembre de 2017.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Abstract

Objective: To analyze the economic impact of vaccination of the 65-year-old cohort with the 13-valent conjugated pneumococcal vaccine (VNC13) in the Autonomous Community of Castilla-La Mancha.

Methods: A dynamic transmission model based on differential equations was adapted to analyze the burden of pneumococcal disease (ND) in the 65+ year old population over 5 years, with 59% being vaccinated annually. An efficacy of VNC13 of 52.5% (CAPITA study), coverage of vaccine serotypes of 60.1% (CAPA study) and incidence of EN in the Community of 258.5 / 100,000 cases year (CMBD 2011-2015) was applied. . The perspective was that of the SESCAM; costs of hospitalized EN cases according to the CBCA's CMBD (hospitalized pneumonia, € 4,675, invasive pneumonia, € 4,792, meningitis, € 11,9342, primary bacteremia, € 4,792) and cost of extra-hospital pneumonia of € 358.

Results: Vaccination with VNC13 would reduce the incidence of EN by 75%, up to 324.7 cases / 100,000 accumulated in 5 years. As a consequence, it is expected to avoid 1,219 cases of EN; 715 hospitalized pneumonias, 437 extra-hospital pneumonias and 67 cases of invasive disease. The expected cost of vaccination in 5 years of 2.3 million euros would be fully compensated by avoiding 3.9 million euros of medical costs of illness, with a cumulative net saving of 1.4 million Euros (discount rate of 3 %). The sensitivity analysis with different scenarios was robust.

Conclusion: The costs of complications from pneumococcal disease are greater than those of a VNC13 pneumococcal vaccination campaign in 65-year-old adults. Death increases in unvaccinated patients.

Keywords

13-valent pneumococcal conjugate vaccine; budget impact; 65-year cohort; pneumococcal disease burden; Spain; differential equations; dynamic model

Introducción

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.

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 que los modelos dinámicos

Las infecciones causadas por el *Streptococcus pneumoniae* en el adulto tienen repercusiones importantes en la salud de la población, ocasionan abundantes intervenciones sanitarias y son responsables de un significativo número de muertes en diversos grupos de pacientes⁽¹⁻⁴⁾. Las enfermedades más frecuentes asociadas con esta bacteria son la neumonía, la bacteriemia, el empiema y la meningitis⁽⁵⁾.

En España, donde *S. pneumoniae* es el agente patógeno más frecuentemente identificado en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), responsable hasta del 63,7% según series, durante el periodo 2003/2007, se registraron un total de 75.932 muertes por NAC en adultos de 50 años, o más, de edad. Tomando los datos de alta hospitalaria por enfermedad neumocócica del año 2011 en toda España en adultos >18 años se produjeron 10.861 casos (tasa de incidencia anual 0,28/1000 personas) con una tasa de letalidad del 8% y un coste por hospitalización de 57 millones de euros. La mortalidad asociada a la neumonía neumocócica oscila entre <1% en jóvenes adultos y el 10-30% en la neumonía bacteriémica del anciano. La edad es uno de los factores de riesgo más importantes en la enfermedad neumocócica, no solo porque con la edad hay mayor probabilidad de que se acumulen otras enfermedades que predispongan a la enfermedad, sino en sí misma debido al fenómeno de la inmunosenescencia, fenómeno que provoca que con los años se observen, entre otras alteraciones, un descenso en el número de células inmunitarias, un estado de inflamación crónica, una menor activación inmune tras la estimulación, una alteración en la capacidad de

fagocitosis y una alteración en la funcionalidad de la inmunidad humoral aunque las concentraciones absolutas permanezcan relativamente estables. Además de la edad también conllevan un estado de déficit inmunitario, o alteración de las defensas locales del órgano diana: la enfermedad renal, hepática, respiratoria y cardiovascular crónica; los pacientes infectados por el VIH; pacientes en espera de trasplante de órgano sólido y trasplantados de órgano sólido y/o progenitores hematopoyéticos; pacientes bajo quimioterapia; tumor sólido o hematopatía maligna; pacientes con enfermedad autoinmune y tratados con corticoides, inmunosupresores o productos inmunobiológicos; pacientes diabéticos; con fístulas de líquido cefalorraquídeo, implantes cocleares así como pacientes con asplenia anatómica o funcional.

La vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (VNC13) es una vacuna antineumocócica conjugada que proporciona protección frente a la infección por 13 serotipos de *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F).⁽⁶⁾

Recibió la autorización de comercialización europea para su uso en lactantes y niños pequeños en diciembre de 2009 y está disponible en España desde junio de 2010. Posteriormente en 2011, se aprobó su uso en adultos de 50 años o mayores para la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva, y desde julio de 2013, incluye también adultos entre 18 y 49 años de edad.

En marzo de 2015 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) amplió su uso para la prevención de la neumonía por *S. pneumoniae* en adultos de 18 años o más y personas de edad avanzada. La aprobación de esta indicación se basó en los resultados obtenidos en un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se incluyeron más 84.000 sujetos de 65 años o más (*Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults, CAPiTA*) realizado en los Países Bajos y que demostró que VNC13 es eficaz en la prevención de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y neumonía neumocócica invasiva y no invasiva causadas por los serotipos vacunales.

En el 2017 también se publica la actualización del *consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base*⁽⁷⁾ avalado por 18 sociedades científicas, entre ellas la SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía del Tórax), la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC), la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología (SEGG), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH), etc.

En adultos, recientemente, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha aprobado su uso como inmunización activa no solo para la prevención de la enfermedad invasiva causada por *S. pneumoniae* sino también para prevenir la neumonía neumocócica. Por otro lado, el Comité Asesor de Vacunación de EE. UU. (ACIP) en el año 2014, tras la evaluación de los resultados del estudio CAPiTA, modificó sus recomendaciones para incluir de forma sistemática una dosis de VNC13 en todos los adultos ≥ 65 años independientemente de la presencia o no de factores de riesgo.

Este estudio tiene como **objetivo** analizar el impacto económico de la vacunación de la cohorte de 65 años con la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (VNC13) en la CCAA de Castilla-La Mancha, empleando un modelo dinámico que tenga en cuenta el efecto indirecto o de rebaño y con una duración del programa de vacunación de cinco años^(2,8).

Material y Métodos

Para analizar el impacto económico de la vacunación de la cohorte de 65 años con la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (VNC13) en la CCAA de Castilla-La Mancha, se ha adaptado un modelo de transmisión dinámica basado en ecuaciones diferenciales ya existente con el que se modelizó el impacto de esa cohorte a nivel nacional, con una duración del programa de vacunación de cinco años⁽⁹⁾. El modelo parte de una cadena de contagio susceptible →

infectivo → susceptible que se adapta al comportamiento epidémico de la transmisión del neumococo^(2,8,9,10), pues tiene en cuenta las personas susceptibles (quienes están en condiciones de ser contagiados) y los infectivos (aquellos que infectan o pueden infectar a los susceptibles). Cuando se implanta un programa de inmunización activa, el grupo de susceptibles se verá reducido anualmente según la proporción alcanzada de coberturas vacunales y el número de individuos vacunados en los que la vacuna haya sido efectiva (vacunados eficazmente). Por lo tanto, el modelo considera efecto directo al ejercido sobre los 'vacunados eficazmente' y el efecto indirecto por la reducción de contagios entre los nuevos susceptibles e infectivos.

Los modelos económicos de simulación adoptan diferentes aproximaciones o diseños. De acuerdo a la literatura científica existente y a las recomendaciones internacionales, los modelos de transmisión dinámica basados en ecuaciones diferenciales o ecuaciones en diferencias finitas, parecen los más adecuados para modelizar enfermedades infecciosas como las causadas por el neumococo.^(2,8,10,11) Como ya se ha citado previamente, el modelo epidemiológico de transmisión de la enfermedad se basó en un sistema de dos ecuaciones diferenciales^(2,8), donde S son los susceptibles, I los infectados, V indica el número de personas que se han vacunado eficazmente en cada momento del tiempo y t es la variable del tiempo; además, los parámetros beta y gamma muestran los coeficientes de la transmisión y de la recuperación natural, respectivamente, cuyos valores corresponden a los obtenidos en el estudio previo⁽²⁾. La representación matemática del modelo fue la siguiente:

$$dS(t)/dt = -\beta * I(t) * S(t) + \gamma * I(t) - V(t)$$

$$dI(t)/dt = +\beta * I(t) * S(t) - \gamma * I(t)$$

Los parámetros y supuestos del modelo (tamaño de la población, cobertura vacunal, cobertura de serotipos vacunales, efecto de los cubiertos previamente por la vacuna, proporción de neumonías hospitalizadas y proporción de éstas causadas por neumococo, eficacia de la vacuna e incidencia de la infección neumocócica) se muestran en la Tabla 1 y son extraídas de diferentes fuentes. El modelo asumió que cada año se vacuna al 59,2% de los que cumplen 65 años en dicho año según la proporción de personas de 65+ años que se vacunaron de la gripe en la campaña 2015-2016^(12,13) en Castilla-La Mancha, medida que se aplica durante cinco años, pues se estima que esta cobertura podría ser adecuada para alcanzar un grado considerable de inmunización en la población adulta de esa cohorte de edad.

Tabla 1. Parámetros y asunciones del modelo

Parámetro	Asunción	Fuente
Cohorte poblacional de 65 años en 5 años desde 2018 a 2022	98.252	INE 2016. Censo poblacional (Ref.13)
Cobertura de la vacunación	59,2%, que se corresponde con la proporción de personas de 65+ años que se vacunaron de la gripe en CLM en la campaña 2015-2016, utilizado aquí como proxy de la vacunación anti-neumocócica que se haría conjuntamente	MSSSI 2017 (Ref.12)
Eficacia vacuna conjugada 13-valente en adultos de 65 años	Eficacia observada en el rango de edad de 65 a 75 años en el estudio CAPITA; 52,54%	Estudio CAPITA, Bonten MJM y cols., 2015 (Ref. 14)
Proporción de casos de EN que conllevan hospitalización	62,00%	Estudio Badalona, Sicras-Mainar A y cols., 2012 (Ref. 19)
Incidencia de enfermedad neumocócica global (hospitalaria y extra hospitalaria) proyectada al año 2017 mediante análisis de regresión con ajuste potencial ($y=362,59 \cdot (\text{tiempo en años enteros})^{-0,0174}$; $R^2=0,860$)	258,5 casos/100.000 personas_año	Elaboración a partir del CMBD 2011 a 2015 del MSSSI para los códigos CIE-9-MC 481, 482, 485 y 486 para neumonía neumocócica hospitalizada, y 038.2, 510.0, 041.2, 320.1, 567.1 y 790.7 para incidencia de ENI. La incidencia de los códigos 482, 485, 486, 510.0 y 790.7 ajustados para etiología por neumococo por factor de corrección de 0,293 observado en estudio CAPA (Ref. 15).
Incidencia de NN ambulatoria en el estrato de edad 65 a 69 años para los años 2009 a 2012, definiéndose un modelo de regresión con ajuste exponencial con los parámetros siguientes; $y= 1105,3e^{-0,148(\text{tiempo en años enteros})}$; $R^2 = 0,942$, para proyectar la incidencia de casos de EN ambulatoria esperada en los años 2013, 2014 y 2015.	114,9 casos/100.000 personas_año	La incidencia de NN ambulatoria se derivó a partir del Estudio NEUMO-ES-RISK (Ref.17), corregido por una proporción esperada debida a neumococo del 29,3% de la incidencia de neumonía como la observada en el estudio CAPA (Ref. 15).
% de NAC causadas por neumococo	29,30%	Estudio CAPA. Torres A et al. 2016 (Ref. 15).
Cobertura de serotipos vacunales para vacuna conjugada 13-valente	60,10%	Estudio CAPA. Torres A et al. 2016 (Ref. 15).
Proporción de vacunados previamente al inicio del horizonte temporal	3,1% anual	Estimación a partir de la cobertura de vacunación esperada con VNC13 en La Comunidad de Castilla-La Mancha.

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2017. MSSSI: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, INE=Instituto Nacional de Estadística. NAC=Neumonía adquirida en la Comunidad. NN=Neumonía neumocócica.

Se asumió que un 3,1% de la población de 65+ años estaría ya vacunada con la vacuna neumocócica conjugada previamente a su inclusión en el modelo, por lo que los casos de enfermedad neumocócica prevenidos en este grupo no se contabilizan a efectos del número de casos de enfermedad evitados que predice el modelo. El número de casos evitados como resultado de aplicar la vacunación con la vacuna conjugada 13-valente, se estima como consecuencia de aplicar la eficacia en adultos en el rango de edad de 65 a 69 años observada en el ensayo clínico CAPITA⁽¹⁴⁾, y la cobertura de serotipos esperada por esta vacuna derivada del estudio CAPA realizado en España⁽¹⁵⁾. Una vez computados los casos evitados, el modelo calculó el impacto económico (anual y acumulado en 5 años) por diferencia entre el coste de vacunación y el coste de los casos de enfermedad neumocócica (EN) evitados según su valor

económico extraído del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) para la CCAA de Castilla-La Mancha en los años comprendidos entre el 2011 al 2015⁽¹⁶⁾.

La incidencia de los casos de EN que requiere hospitalización se elaboraron a partir de la información incluida en el CMBD para Castilla-La Mancha de los años 2011 a 2015, ⁽¹⁶⁾ definiéndose un modelo de regresión con ajuste potencial con los siguientes parámetros; $y = 362,59x^{-0,0174} * (\text{tiempo en años enteros})^{-0,073}$; $R^2 = 0,860$, para proyectar la incidencia de casos de EN esperada en los años 2016 y 2017, que se desconocen actualmente, siendo el año 2017 el año base para la modelización del impacto presupuestario durante los años 2018 a 2022 que realiza el modelo. Las Tabla 1 y Tabla 2 muestran los supuestos y cálculos utilizados para elaborar la incidencia de la EN. La incidencia de NN ambulatoria se derivó a partir del Estudio NEUMO-ES-RISK⁽¹⁷⁾ que usa la base de datos BIFAP como fuente de datos para valorar la incidencia de neumonía atendida en atención primaria. Se utilizó la incidencia observada en el estrato de edad 65 a 69 años para los años 2009 a 2012, corregido por una proporción esperada debida a neumococo del 29,3% de la incidencia de neumonía como la observada en el estudio CAPA⁽¹⁵⁾, definiéndose un modelo de regresión con ajuste exponencial con los parámetros siguientes; $y = 1105,3e^{-0,148(\text{tiempo en años enteros})}$; $R^2 = 0,942$, para proyectar la incidencia de casos de EN ambulatoria esperada en los años 2013, 2014 y 2015.

Tabla 2. Tasas de incidencia de enfermedad neumocócica (casos/100.000 personas_año) en población de 65-69 años usados en el modelo

Enfermedad (código CIE-9)	2011	2012	2013	2014	2015	2016e1	2017e1
Neumonía neumocócica (481, 482, 485 y 486) ²	129	112	93,3	122	130	143	139,4
ENI (038.2, 041.2, 320.1, 510.0, 567.1 y 790.7) ³	24,1	33,1	31,5	42,9	32,9	23,4	32,6
Meningitis neumocócica (320.1)	3,6	2,3	3,4	5,6	2,2	2	0,5
Neumonía neumocócica ambulatoria ⁴	218	172	155	133	115	99,1	86,5
Enfermedad neumocócica global	371	317	279	299	278	265,5	258,5

e=estimación; ¹Proyección (análisis de tendencias con ajuste potencial ($y=362,59*(\text{tiempo en años enteros})^{-0,073}$; $R^2=0,860$) a partir de los años 2011 a 2015, ambos inclusive. Fuente: Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) para la CCAA de Castilla-La Mancha (Ref. 14); ²Ver tabla 1 con la metodología empleada para estimar la incidencia de neumonía neumocócica (elaboración a partir del CMBD, con incidencia de los códigos 481 y de los 482, 485 y 486 ajustados para etiología por neumococo por factor de corrección de 0,293 según referencia 13; ³ENI=Enfermedad Neumocócica Invasiva (no incluye neumonía neumocócica invasiva que se incluye en el apartado anterior de neumonías neumocócicas), incidencia elaborada a partir del CMBD, con incidencia de los códigos 038.2, 510.0, 041.2, 320.1, 567.1 y 790.7 (códigos 510.0 y 790.7 ajustados para etiología por neumococo por factor de corrección de 0,293 observado en estudio Ref. 13); ⁴La incidencia de NN ambulatoria se derivó a partir del Estudio NEUMO-ES-RISK (Ref.15) en el estrato de edad 65 a 69 años para los años 2009 a 2012, corregido por una proporción esperada debida a neumococo del 29,3% de la incidencia de neumonía como la observada en el estudio CAPA (Ref. 13) (ver tabla 1 con la metodología empleada para estimar la incidencia de casos de EN ambulatoria esperada en los años 2013, 2014 y 2015).

El coste de la vacuna financiado correspondió al precio unitario del envase clínico de 10 unidades después de aplicar una deducción de -7,5% según Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo⁽¹⁸⁾, y correspondió a 39,64 € por unidad. No se consideraron los costes de su administración. Los costes de hospitalización de las diferentes enfermedades asociadas con la EN para población general –no perteneciente a grupos de riesgo-, según la clasificación de CIE-9 y para el grupo de 65+ años de edad, que es el grupo poblacional sobre el que se proyectan los beneficios de la vacunación, correspondieron al promedio observado en el CMBD de los años 2011 a 2015, ambos inclusive para la CCAA de Castilla-La Mancha y son detallados en la Tabla 3⁽¹⁶⁾. Con respecto a los costes del tratamiento de la neumonía ambulatoria, se asumieron los observados para neumonía adquirida en la comunidad (NAC) neumocócica ambulatoria del estudio de Sicras A y cols. que correspondieron a 358€ por caso en personas de 65+ años⁽¹⁹⁾.

Tabla 3. Costes de hospitalización en población de 65-69 años usados en el modelo

Enfermedad	código CIE-9	Costes (€) ¹
Neumonía neumocócica	481, 482, 483, 486	4.675
Bacteriemia primaria	790.7	4.792
Empiema	038.2, 510.0, 041.2, 567.1	5.773
Meningitis neumocócica	320.1	11.934
Neumonía bacteriémica	790.7	4.792

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2017. MSSSI: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, INE=Instituto Nacional de Estadística. NAC=Neumonía adquirida en la Comunidad. NN=Neumonía neumocócica.

Los resultados acumulados a 5 años de impacto presupuestario en valores monetarios se descontaron al 3% en el escenario base, aunque en cada año se presentaron también sin descontar⁽²⁰⁾.

Análisis de Sensibilidad

Se han llevado a cabo análisis de sensibilidad univariantes, modificando los valores de los parámetros del modelo que aportan incertidumbre en los resultados. Dado que se ha buscado presentar rangos plausibles a cada uno de los parámetros relevantes, los distintos escenarios correspondieron a las siguientes modificaciones:

- La cobertura de la vacunación del 70% al ser este un valor considerado epidemiológicamente como objetivo adecuado para un programa de inmunización en la población.
- La eficacia de la vacuna conjugada 13-valente usando la eficacia observada en el análisis por intención de tratar del estudio CAPITA (44,64%)⁽¹⁴⁾.
- La tasa de incidencia de EN estimada en el modelo aplicando dos valores distintos; 235,3/100.000 personas-año que se corresponde con la incidencia estimada por el modelo para el 5º año del mismo (-9,0% con respecto a la incidencia de EN incluida en el modelo en el caso base), mientras que 190,0/100.000 personas/año (-26,5%) se corresponde con el valor de reducción de la incidencia de EN acumulada en los 5 años post-comercialización de VNC13 en la Comunidad de Castilla-La Mancha si se mantuviese esta tasa de reducción.
- La cobertura de serotipos vacunales de la vacuna conjugada 13-valente, usando un valor de 39,1% que se corresponde con una reducción del 34,9% de los serotipos incluidos en PCV13 causando ENI en 65+ años desde el año 2010 a 2014 según la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) del Instituto de Salud Carlos III en el año 2015⁽²¹⁾.
- La proporción de NN hospitalizada reduciendo en un 25% (asunción) el porcentaje incluido en el caso base hasta el 41,3%⁽¹⁹⁾.
- Los costes con los valores mínimo y máximo citados en el CMBD para neumonía hospitalizada y neumonía con bacteriemia (neumonía invasiva) observados en el periodo 2011 a 2015⁽¹⁶⁾.
- El coste específico de NN ambulatoria en ±25%, por ser la segunda forma de presentación de EN más frecuente.
- La aplicación de una tasa de descuento nula a los resultados acumulados.

Resultados

La introducción de la VNC13 en un programa de inmunización de la cohorte de edad de 65 años en la CCAA de Castilla-La Mancha con una cobertura del 59,2% de esa cohorte da lugar a una tasa acumulada en 5 años de 324,7

casos por cada 100.000 personas de 65+ años, lo que supone que se evitarían un total de 1.219 casos de enfermedad neumocócica (715 neumonías con hospitalización, 437 extrahospitalarias y 67 casos de enfermedad neumocócica invasiva) frente a un escenario sin vacunación con VNC13. Los ahorros económicos potenciales evitados ascenderían a unos 3,86 millones de euros, los cuales compensarían los costes de la vacunación de unos 2,31 millones, generando la aplicación de esta inmunización unos ahorros totales para el SESCOAM de 1,56 millones de euros (precios corrientes), o de 1,38 millones de euros cuando se han actualizado con la tasa del 3% (precios constantes), respectivamente (Tabla 4).

Tabla 4. Proyección a 5 años de la evolución de la enfermedad neumocócica en ≥ 65 años en la Comunidad de Castilla-La Mancha

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5	Acumulado
Cohorte de 65 años en cada año (población diana)	18.674	18.249	20.478	20.374	20.477	98.252
Población a vacunar en cada año (nº de dosis) ¹	11.055	10.803	12.123	12.061	12.122	58.165
Casos de Enfermedad Neumocócica evitados por tipo ¹						
Neumonía hospitalizada	29	133	261	367	429	1.219
Neumonía extra-hospitalaria	17	78	153	215	252	715
Bacteriemia	10	47	94	132	154	437
Empiema/Sepsis	1	2	4	5	6	18
Meningitis	0	0	0	0	0	0
Neumonía bacteriémica	0	1	1	2	2	6
Neumonía bacteriémica	1	5	9	13	15	43
Costes evitados (€)						
Neumonía hospitalizada	79.475	364.650	715.275	1.005.125	1.178.100	3.342.625
Neumonía extra-hospitalaria	3.580	16.826	33.652	47.256	55.132	156.446
Bacteriemia	4.792	9.584	19.168	23.960	28.752	86.256
Empiema/Sepsis	0	0	0	0	0	0
Meningitis	0	11.934	11.934	23.868	23.868	71.604
Neumonía bacteriémica	4.792	23.960	43.128	62.296	71.880	206.056
Costes evitados totales (€)	92.639	426.954	823.157	1.162.505	1.357.732	3.862.987
Costes de vacunación (€)	438.221	428.247	480.555	478.114	480.531	2.305.668
Coste sanitario neto (sin actualizar)	345.582	1.293	-342.602	-684.391	-877.201	-1.557.319
Coste sanitario neto (actualizado 3% descuento)	345.582	1.255	-322.905	-626.330	-779.388	-1.381.786

¹Para una cobertura vacunal anual esperada del 59,2% en la cohorte de edad de 65 años. Cobertura extraída por aproximación de la vacunación antigripal observada en la cohorte de 65 años de la población de la Comunidad de Castilla-La Mancha en la campaña 2015 a 2016 (Fuente: MSSSI, Ref.10).

El análisis de sensibilidad realizado en 13 diferentes escenarios alternativos confirmaron los resultados del escenario base (Tabla 5), mostrando ahorros acumulados en el periodo de 5 años en todos los escenarios alternativos. La incidencia de enfermedad, la proporción de casos hospitalizados, la cobertura de serotipos y el coste de la neumonía hospitalizada fueron los parámetros con mayor impacto en los resultados. No obstante, las asunciones alternativas aplicadas, dentro de un rango plausible, siguieron mostrando ahorros para el SESCOAM en cualquiera de los escenarios alternativos al caso base del programa de inmunización con VNC13 en Castilla-La Mancha. En el caso con mayor impacto, la reducción de un 25% en la proporción de casos hospitalizados, el análisis económico muestra un ahorro en 5 años de 0,37 millones de euros.

Tabla 5. Análisis de sensibilidad univariante

Parámetro	Valor escenario base	Valor en el nuevo escenario	Nº de casos evitados	Impacto acumulado en 5 años (millones €) ¹	Variación relativa al escenario base ²
Escenario base	-	-	1.219	-1,38	-
Tasa de descuento	3%	0%	1.219	-1,56	13,00%
Cobertura vacunal	59,20%	70% (asunción)	1.352	-1,38	0%
Eficacia VNC 13-valente	52,54%	Eficacia ITT estudio CAPITA (44,64%)	1.162	1,22	-11,60%
Tasa de incidencia de EN	258,5/100.000 personas-año	-9,0% (235,3/100.000 personas-año) ³	1.109	-1,07	-22,50%
		-26,5% (190,0/100.000 personas-año) ³	898	-0,45	-67,40%
Cobertura serotipos vacunales	60,10%	39,1% (-34,9% vs caso base) ⁴	1.043	-0,85	-38,40%
% de casos de EN hospitalizados	62,00%	41,3% (-25% vs caso base, asunción)	1.219	-0,37	-73,20%
Coste NN hospitalizada	4.675 €	3.986€ (valor mínimo observado en el periodo 2011 a 2015)	1.219	-0,93	-32,60%
		5.653€ (valor máximo observado en el periodo 2011 a 2015)	1.219	-2,02	46,40%
Coste NN ambulatoria	358 €	269€ (-25% vs. Caso base, asunción)	1.219	-1,35	-2,20%
		448€ (+25% vs. Caso base, asunción)	1.219	-1,42	2,90%
Coste NN invasiva	4.792 €	3.853€ (valor mínimo observado en el periodo 2011 a 2015)	1.219	-1,34	-0,70%
		5.293€ (valor máximo observado en el periodo 2011 a 2015)	1.219	-1,40	1,40%

¹Valores negativos indican ahorros; ²Variaciones positivas indican que se incrementa el ahorro observado en el escenario base en ese valor, mientras que negativas representan la magnitud en la que se reduce el ahorro; ³235,3/100.000 casos es la incidencia estimada por el modelo para el 5º año del mismo (-9,0% con respecto a la incidencia de EN incluida en el modelo en el caso base), mientras que 190,0/100.000 (-26,5%) se corresponde con el valor de reducción de la incidencia de EN acumulada en los 5 años post-comercialización de VNC13 en la Comunidad de Castilla-La Mancha; ⁴Reducción de los serotipos incluidos en VNC13 causando ENI en 65+ años desde el año 2010 a 2014 según RENAVE, Instituto de Salud Carlos III (Ref.19); EN=Enfermedad neumocócica. NN=Neumonía neumocócica. ITT=Intención de tratar

Discusión

Es indudable el efecto positivo que tiene la vacunación en los adultos, por las enfermedades asociadas a neumococo y las complicaciones evitadas, la implantación de un programa de inmunización de la cohorte de edad de 65 años en la CCAA de Castilla-La Mancha con una cobertura del 59,2% de esa cohorte da lugar a una tasa acumulada en 5 años de 324,7 casos por cada 100.000 personas mayores de 65 años, lo que supone que se evitarían un total de 1.219 casos de enfermedad neumocócica (715 neumonías con hospitalización, 437 extrahospitalarias y 67 casos de enfermedad neumocócica invasiva) frente a un escenario sin vacunación con VNC13. Los ahorros económicos potenciales evitados ascenderían a unos 3,86 millones de euros.

En nuestro artículo describimos el impacto económico derivado de lo que supone el gasto de las vacunas y el ahorro que se produce al no tener que tratar las complicaciones.

En el contexto del sistema sanitario en España, recientemente se ha evaluado mediante un modelo farmacoeconómico dinámico cuál sería el impacto presupuestario de la vacunación con VNC13 de la cohorte de 65 años. Asumiendo una cobertura vacunal del 36%, y la eficacia vacunal descrita en el estudio CAPITA⁽¹⁴⁾, teniendo en cuenta el número de casos de enfermedad evitados en esta población, se obtendrían ahorros netos para el sistema de casi 4 millones de € en el periodo de 5 años.⁽⁹⁾ Estos datos están muy en consonancia con los nuestros donde la vacunación produce un ahorro a los 5 años de 1,38 millones de euros, teniendo en cuenta una cobertura del 59,2 % en la cohorte de edad de los 65 años. Además, el ahorro se produce en todos los escenarios que se han analizado.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones, ya que se basa en un modelo teórico, sin embargo, este modelo ha sido publicado y utilizado previamente en diferentes contextos. Además, tiene en cuenta los datos a los que hemos podido tener acceso de forma pública, estos datos se refieren a los procesos pasados, por lo que solamente nos sirven para hacer una estimación de los futuros.

En cuanto a los costes, hay que tener en cuenta que son los costes calculados en base al precio de la vacuna, pero que no tiene en cuenta los costes de distribución, ya que se utilizarían los mismos canales que los de la gripe.

También hay que saber que los costes que se tienen en cuenta son los derivados del tratamiento de las patologías producidas por el neumococo, sin tener en cuenta otros, que, aunque indirectos, son igualmente reales.

Además, no ha tenido en cuenta, ni se ha comparado con la otra vacuna existente, que es la polivalente de 23 serotipos, que es una vacuna de una eficacia limitada y que no consigue recuerdo inmunitario.

En conclusión, en pacientes que no han sido vacunados por anti neumococo aumentan las complicaciones y la mortalidad por estas. No hacer campaña de vacunación antineumocócica tiene mayores costes que los de la campaña en sí.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Referencias

1. Van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, et al. The effect of underlying chronic conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect* 2012;65:17-24
2. Pradas R, Gil de Miguel A, Alvaro A, Gil-Prieto R, Lorente R, Méndez C, Guijarro P, Antoñanzas F. Budget impact analysis of a pneumococcal vaccination program in the 65-year-old Spanish cohort using a dynamic model. *BMC Infec Dis* 2013; 13:175: 1-8. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/175>.
3. Gil-Prieto R, García-García L, Álvaro-Meca A, Méndez C, García A, Gil de Miguel A. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003–2007). *Vaccine* 2011; 29: 412-416.
4. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O. Preventing pneumococcal disease in the elderly: recent advances in vaccines and implications for clinical practice. *Drugs Aging*. 2013; 30:263-76. doi: 10.1007/s40266-013-0060-5.
5. Centers for Disease Control and Prevention: **Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP)**. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997, **46**(RR-8):1-24.
6. Prevenar13®: Ficha técnica. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf
7. González-Romo. *et al*. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base. Actualización 2017. *Rev Esp Quimioter* 2017; 30(2): 142-168.
8. Pradas R, Antoñanzas F, Mar J. Modelos matemáticos para la evaluación económica: los modelos dinámicos basados en ecuaciones diferenciales. *Gac Sanit* 2009; 23: 473-78.
9. Lorente Antoñanzas R, Varona Malumbres JL, Antoñanzas Villar F, Rejas Gutiérrez J. A Dynamic Model to Estimate the Budget Impact of a Pneumococcal Vaccination Program in a 65 Year-old immunocompetent Spanish Cohort with 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Rev Esp Salud Publica*. 2016; 90: E14.
10. Pitman R, Fisman D, Zaric GS, Postma M, Kretzschmar M, Edmunds J, Brisson M; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Dynamic transmission modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--5. *Value Health*. 2012; 15:828-34. doi: 10.1016/j.jval.2012.06.011.
11. Yu-Wen W, Hsin W, Chee-Jen C. Using Dynamic Transmission Modeling to Determine Vaccination Coverage Rate Based on 5-Year Economic Burden of Infectious Disease: An Example of Pneumococcal Vaccine. *Value Health Regional Issues* 2015; 6C:46-52.
12. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Sistema de Información Sanitaria del Sistema Nacional de Salud. Información y Estadísticas Sanitarias 2016. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/pdf/SISNS.pdf> (Acceso Mayo de 2017).
13. Instituto Nacional de Estadística 2014. Proyecciones del Censo poblacional de 2016. Disponible en: http://www.ine.es/inebmenu/mnu_cifraspob.htm#1 (acceso Mayo 2017).

14. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *N Engl J Med* 2015; 372:1114-25.
15. Torres A., et al. PCV7 & PCV13 serotypes distribution among hospitalized CAP in adults in the era of the pneumococcal conjugate vaccination in Spain (the CAPA study). 10th ISPPD. 26th-30th June, 2016. Glasgow, Scotland.
16. Conjunto Mínimo Básico de Datos 2017 (CMBD). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbd.htm> (Acceso: Mayo 2017).
17. Rivero-Calle I, Pardo-Seco J, Aldaz P, Vargas DA, Mascarós E, Redondo E, Díaz-Maroto JL, Linares-Rufo M, Fierro-Alacio MJ, Gil A, Molina J, Ocaña D, Martín-Torres F; NEUMOEXPERTOS group. Incidence and risk factor prevalence of community-acquired pneumonia in adults in primary care in Spain (NEUMO-ES-RISK project). *BMC Infect Dis.* 2016; 16(1):645.
18. Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo. Boletín Oficial del estado de 24 de mayo de 2010. Num. 126. Sec. 1 pp. 450-70 (Acceso: Mayo de 2017).
19. Sicras-Mainar A, Ibáñez-Nolla J, Cifuentes I, Guijarro Pablo, Navarro-Artieda R and Aguilar Lorenzo. Retrospective epidemiological study for the characterization of community-acquired pneumonia and pneumococcal pneumonia in adults in a well-defined area of Badalona (Barcelona, Spain). *BMC Infect Dis* 2012; 12:283.
20. Brosa M, Gisbert R, Rodríguez JM, Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *PharmacoEconomics Spa Res Articl* 2005; 2: 65-78.
21. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Instituto de Salud Carlos III. 2015. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/sistema-informacion-microbiologica.shtml>. (Acceso: Mayo 2017).