

Coste-efectividad de la vacunación universal frente a enfermedad neumocócica con las nuevas vacunas conjugadas frente a 15 y 20 serotipos

Cost-effectiveness of universal vaccination
against pneumococcal disease with the new
conjugate vaccines against 15 and 20 serotypes

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



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



Gobierno
de Canarias

Coste-efectividad de la vacunación universal frente a enfermedad neumocócica con las nuevas vacunas conjugadas frente a 15 y 20 serotipos

Cost-effectiveness of universal vaccination
against pneumococcal disease with the new
conjugate vaccines against 15 and 20 serotypes

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno
de Canarias

LINERTOVÁ R.

Coste-efectividad de la vacunación universal frente a enfermedad neumocócica con las nuevas vacunas conjugadas frente a 15 y 20 serotipos / R. Linertová et al. – Madrid: Ministerio de Sanidad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud.- 222 p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad) (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias / SESCS)

NIPO: 133-24-147-7

1. Neumococo 2. Vacunación 3. Coste-efectividad

I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad.

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no las de sus revisores externos.

Edita: Ministerio de Sanidad. Servicio Canario de la Salud

Este documento ha sido realizado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 23 de junio de 2023

Para citar este informe:

Linertová R, Hernández Yumar A, Guirado Fuentes C, Herrera Ramos E, González Pacheco H, Abt Sacks A, Castilla J, Limia Sánchez A, Fernández Conde S, Soler Soneira M, Imaz Iglesia I, Carmona Rodríguez M, García Pérez L. Coste-efectividad de la vacunación universal frente a enfermedad neumocócica con las nuevas vacunas conjugadas frente a 15 y 20 serotipos. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2024. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno
de Canarias

Agradecimientos

Los autores de este informe quieren expresar su agradecimiento a Carlos González Rodríguez por su apoyo en las tareas de documentación y edición, y a Lena Arnal Artiaga por su apoyo en la fase de la revisión del informe.

Índice

Resumen en términos sencillos	19
Plain language summary	20
Resumen	21
Summary	27
I. Introducción	33
I.1. Problema de salud	33
I.2. Descripción y uso actual de la tecnología	33
I.3. Justificación de la evaluación	35
II. Objetivos	37
II.1. Objetivo principal	37
II.2. Objetivos secundarios	37
III. Metodología	39
III.1. Revisión sistemática de evaluaciones económicas	39
III.1.1. Criterios de selección de estudios	39
III.1.2. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección	40
III.1.3. Proceso de selección de estudios	41
III.1.4. Evaluación de la calidad metodológica	42
III.1.5. Extracción de datos	42
III.1.6. Síntesis de datos	42
III.2. Análisis económico	42
III.2.1. Vacunación universal de la población pediátrica	48
III.2.2. Vacunación universal de la población inmunocompetente de 65 años o más	59

III.2.3. Vacunación universal de la población adulta inmunocomprometida	70
III.2.4. Análisis de sensibilidad	80
III.2.5. Análisis de impacto presupuestario	82
III.3. Aspectos éticos, legales, organizacionales, sociales y ambientales	83
III.4. Necesidades de investigación e identificación de medidas de resultado estándares	84
III.4.1. Alcance de la revisión	85
III.4.2. Criterios de selección de estudios	85
III.4.3. Proceso de selección de estudios, extracción de datos y síntesis de los hallazgos	85
III.5. Participación de grupos de interés	86
III.5.1. Participación de pacientes	86
III.5.2. Participación de profesionales sanitarios	86
III.5.3. Participación de la industria	87
III.6. Estimación fecha de actualización del informe	88

IV. Resultados 89

IV.1. Revisión sistemática del coste-efectividad	89
IV.1.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica	89
IV.1.2. Características de los estudios incluidos	90
IV.1.3. Resultados de los estudios incluidos	106
IV.1.4. Calidad de los estudios incluidos	117
IV.2. Análisis económico	117
IV.2.1. Vacunación universal de la población pediátrica	118
IV.2.2. Vacunación universal de la población inmunocompetente de mayores de 65 años o más	124
IV.2.3. Vacunación universal de la población adulta inmunocomprometida	132
IV.2.4. Resultados del análisis de impacto presupuestario	139
IV.3. Aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales	142
IV.4. Necesidades de investigación	142
IV.4.3. Análisis de las necesidades de investigación identificadas en las RS realizadas para el presente informe	142

IV.4.4. Revisión de los estudios específicos sobre necesidades de investigación y medidas de resultado estándares	143
V. Discusión	145
V.1. Evidencia del coste-efectividad	145
V.2. Modelo de coste-efectividad	147
V.3. Futuras consideraciones	149
V.4. Actualización del informe	150
VI. Conclusiones	151
Contribución de los autores y revisores externos	153
Representantes de grupos de interés	155
Referencias	157
Anexos	167
Anexo 1. Estrategia de búsqueda de evaluaciones económicas	167
Anexo 2. Algoritmo para la evaluación de los aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales, organizacionales y ambientales	179
Anexo 3. Estimación fecha de actualización de informes RedETS	180
Anexo 4. Lista de estudios excluidos de la revisión sistemática a texto completo	181
Anexo 5. Calidad metodológica de las evaluaciones económicas valorada con los criterios de Drummond et al.	182
Anexo 6. Resultados adicionales de los modelos económicos	184
Anexo 7. Posibles resultados del análisis de coste-efectividad	191
Anexo 8. Revisiones del informe	192

Índice de tablas

Tabla 1. Resumen de los resultados del análisis de coste-efectividad	24
Tabla 2. Criterios de selección (evaluaciones económicas)	40
Tabla 3. Bases de datos consultadas (evaluaciones económicas)	41
Tabla 4. Estrategias de vacunación evaluadas según población diana	43
Tabla 5. Costes unitarios relativos a cada vacuna	46
Tabla 6. Proporción de casos de ENI o NNH debidos a <i>Streptococcus pneumoniae</i> según código CIE-10, en población pediátrica menor de 5 años	51
Tabla 7. Incidencia (casos/100 000 habitantes) de casos de ENI, NNH, NNA y OMA en población pediátrica menor de 5 años en España (2022). Situación actual con vacunación	52
Tabla 8. Riesgo de muerte de los afectados de ENI y NNH en población pediátrica menor de 5 años en España (2022)	52
Tabla 9. Riesgo relativo de padecer la enfermedad estando vacunado frente a no estar vacunado	55
Tabla 10. Distribución de serotipos entre casos de ENI según vacuna, en población pediátrica menor de 5 años (estimación a partir de datos de España de 2022)	56
Tabla 11. Proporción de casos NNH, NNA y OMA debidos a serotipos cubiertos por cada vacuna, en población pediátrica menor de 5 años	57
Tabla 12. Costes unitarios relativos a los estados de salud en población pediátrica menor de 5 años	58
Tabla 13. Utilidades y desutilidades para población pediátrica menor de 5 años	59
Tabla 14. Proporción de casos de ENI o NNH debidos a <i>Streptococcus pneumoniae</i> según código CIE-10, en población inmunocompetente de 65 años o más	62
Tabla 15. Incidencia (casos/100 000 habitantes) de casos de ENI, NNH y NNA en población inmunocompetente de 65 años o más en España (2022). Situación actual con vacunación	63
Tabla 16. Riesgo de muerte de los afectados de ENI y NNH en población de 65 años o más en España (2022)	63

Tabla 17. Riesgo relativo de padecer la enfermedad estando vacunado frente a no estar vacunado, en población de 65 años o más	65
Tabla 18. Distribución de serotipos entre casos de ENI según vacuna, en población de 65 años o más (estimación a partir de datos de España de 2022)	66
Tabla 19. Distribución de serotipos entre casos de NNH según vacuna, en población de 65 años o más (estimación a partir de datos de España de 2011-2019)	66
Tabla 20. Efecto indirecto de la vacunación infantil en la incidencia de serotipos vacunales en adultos	67
Tabla 21. Costes unitarios relativos a los estados de salud en población de 65 años o más	68
Tabla 22. Utilidades y desutilidades para población de 65 años o más	70
Tabla 23. Incidencia (casos/100 000 habitantes) de casos de ENI, NNH y NNA en población adulta inmunocomprometida en España. Situación actual con vacunación	73
Tabla 24. Riesgo de muerte de los afectados de ENI y NNH en población adulta inmunocomprometida en España	74
Tabla 25. Riesgo relativo de padecer la enfermedad estando vacunado frente a no estar vacunado, en población inmunodeprimida de 18 años o más	75
Tabla 26. Distribución de serotipos entre casos de ENI según vacuna, en población de 18 años o más (estimación a partir de datos de España de 2022)	76
Tabla 27. Distribución de serotipos entre casos de NNH según vacuna, en población de 18 años o más (estimación a partir de datos de España de 2011-2019)	76
Tabla 28. Costes unitarios relativos a los estados de salud en población de 18 años o más	77
Tabla 29. Utilidades y desutilidades para población inmunocomprometida de 18 años o más	80
Tabla 30. Bases de datos bibliográficas consultadas. Necesidades de investigación	85
Tabla 31. Resultados de la búsqueda bibliográfica	89
Tabla 32. Características de los estudios incluidos. Población pediátrica.	92
Tabla 33. Parámetros clave de los estudios incluidos. Población pediátrica.	94
Tabla 34. Precios de una dosis de las vacunas y la administración (€). Población	

pediátrica	96
Tabla 35. Características de los estudios incluidos. Población adulta.	99
Tabla 36. Parámetros clave de los estudios incluidos. Población adulta	102
Tabla 37. Precios de una dosis de las vacunas y la administración (€). Población adulta	104
Tabla 38. Resultados de los estudios incluidos. Población pediátrica	108
Tabla 39. Resultados de los estudios incluidos. Población mayor	112
Tabla 40. Resultados de los estudios incluidos en grupos de riesgo	115
Tabla 41. Resumen de resultados del análisis de coste-efectividad. Casos base por cada población y estrategia evaluada.	117
Tabla 42. Resultados del caso base. Casos de enfermedad y casos evitados (cohorte de 100 000 niños menores de 5 años)	118
Tabla 43. Resultados del caso base. Coste-efectividad. Población pediátrica menor de 5 años	119
Tabla 44. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico. Población pediátrica menor de 5 años	120
Tabla 45. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico. Población pediátrica menor de 5 años. Vacunación con VCN15	121
Tabla 46. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico. Población pediátrica menor de 5 años. Vacunación con VCN20	123
Tabla 47. Resultados del caso base. Casos de enfermedad y casos evitados (cohorte de 100 000 personas inmunocompetentes de 65 años o más)	125
Tabla 48. Resultados del caso base. Coste-efectividad en comparación con VNP23. Población inmunocompetente de 65 años o más	126
Tabla 49. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico. Población inmunocompetente de 65 años o más	127
Tabla 50. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico. Población inmunocompetente de 65 años o más. Vacunación con VCN20	129
Tabla 51. Resultados del análisis de escenario. Coste-efectividad en comparación con VCN13. Población inmunocompetente de 65 años o más	132
Tabla 52. Resultados del caso base. Casos de enfermedad y casos evitados (cohorte de 100 000 personas inmunocomprometidas de 18 años o más)	133
Tabla 53. Resultados del caso base. Coste-efectividad. Población inmunocomprometida de 18 años o más	134

Tabla 54. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico. Población adulta inmunodeprimida	135
Tabla 55. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico. Población adulta inmunodeprimida. Vacunación con VCN15+VNP23	137
Tabla 56. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico. Población adulta inmunodeprimida. Vacunación con VCN20+VNP23	138
Tabla 57. Impacto presupuestario neto en población pediátrica menor de 5 años	140
Tabla 58. Impacto presupuestario neto (frente a VNP23) en población inmunocompetente de 65 años o más	140
Tabla 59. Impacto presupuestario neto (frente a VCN13) en población inmunocompetente de 65 años o más	141
Tabla 60. Impacto presupuestario neto (frente a VCN13+VNP23) en población inmunocomprometida de 18 años o más	142
Tabla 61. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico. Población inmunocompetente de 65 años o más. Vacunación con VCN15	185
Tabla 62. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico. Población adulta inmunodeprimida. Vacunación con VCN15	188
Tabla 63. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico. Población adulta inmunodeprimida. Vacunación con VCN20	189

Índice de figuras

Figura 1. Esquema para determinar si un individuo está sano o enfermo	47
Figura 2. Modelo de Markov para población pediátrica menor de 5 años	49
Figura 3. Modelo de Markov para población de 65 años o más inmunocompetente (personas sanas y con enfermedades crónicas)	61
Figura 4. Modelo de Markov para población adulta (18 años o más) inmunocomprometida	72
Figura 5. Proceso de selección de estudios	90
Figura 6. Precios por una dosis de las vacunas y su administración, usados en los estudios incluidos (en €), agrupados por estudio (A) y por tipo de vacuna (B). Población pediátrica.	97
Figura 7. Precios por una dosis de las vacunas y su administración, usados en los estudios incluidos (en €), agrupados por estudio (A) y por tipo de vacuna (B). Población adulta.	105
Figura 8. Plano coste-efectividad incremental de la vacunación con VCN15 frente a VCN13	122
Figura 9. Curva de aceptabilidad de la vacunación con VCN15 frente a VCN13	122
Figura 10. Plano coste-efectividad incremental de la vacunación con VCN20 frente a VCN13	123
Figura 11. Curva de aceptabilidad de la vacunación con VCN20 frente a VCN13	124
Figura 12. Plano coste-efectividad incremental de la vacunación con VCN20 vs VNP23. Población inmunocompetente de 65 años o más	129
Figura 13. Plano coste-efectividad incremental de la vacunación con VCN20+VNP23 vs VNP23. Población inmunocompetente de 65 años o más	130
Figura 14. Curva de aceptabilidad de la vacunación con VCN20 vs VNP23. Población inmunocompetente de 65 años o más	131
Figura 15. Curva de aceptabilidad de la vacunación con VCN20+VNP23 vs VNP23. Población inmunocompetente de 65 años o más	131
Figura 16. Plano coste-efectividad incremental de la vacunación con VCN15+VNP23 vs VCN13+VNP23. Población adulta inmunodeprimida	

	137
Figura 17. Curva de aceptabilidad de la vacunación con VCN20+VNP23 vs VNP23. Población inmunocompetente de 65 años o más	138
Figura 18. Plano coste-efectividad incremental de la vacunación con VCN20+VNP23 vs VCN13+VNP23. Población adulta inmunodeprimida	139
Figura 18. Frontera de coste-efectividad. Población inmunocompetente de 65 años o más	184
Figura 19. Plano coste-efectividad incremental de la vacunación con VCN15 vs VNP23. Población inmunocompetente de 65 años o más	185
Figura 20. Plano coste-efectividad incremental de la vacunación con VCN15+VNP23 vs VNP23. Población inmunocompetente de 65 años o más	186
Figura 21. Curva de aceptabilidad de la vacunación con VCN15 vs VNP23. Población inmunocompetente de 65 años o más	186
Figura 22. Curva de aceptabilidad de la vacunación con VCN15+VNP23 vs VNP23. Población inmunocompetente de 65 años o más	187
Figura 23. Frontera de coste-efectividad. Población adulta inmunocomprometida	187
Figura 24. Plano coste-efectividad incremental de la vacunación con VCN15 vs VCN13+VNP23. Población adulta inmunocomprometida	188
Figura 25. Curva de aceptabilidad de la vacunación con VCN15 vs VCN13+VNP23. Población adulta inmunocomprometida	189
Figura 28. Plano coste-efectividad incremental de la vacunación con VCN20 vs VCN13+VNP23. Población adulta inmunocomprometida	190
Figura 27. Curva de aceptabilidad de la vacunación con VCN20 vs VCN13+VNP23. Población adulta inmunocomprometida	190

Siglas y acrónimos

ACE	Análisis coste-efectividad
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVG	Años de vida ganados
CC.AA.	Comunidades autónomas y Ciudades de Ceuta y Melilla
CE	Coste-efectividad
DAP	Disponibilidad a pagar
DE	Desviación estándar
EE	Evaluación económica
EN	Enfermedad neumocócica
ENI	Enfermedad neumocócica invasiva
IC	Intervalo de confianza
INE	Instituto Nacional de Estadística
MN	Meningitis neumocócica
NAC	Neumonía adquirida en la comunidad
NB	Neumonía bacteriémica
NN	Neumonía neumocócica
NNA	Neumonía neumocócica ambulatoria
NNB	Neumonía neumocócica bacteriémica
NNH	Neumonía neumocócica hospitalizada
NNN	Neumonía neumocócica no bacteriémica
OMA	Otitis media aguda
RAE-CMBD	Registro de Actividad de Atención Especializada
RCEI	Ratio coste-efectividad incremental
RedETS	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
RS	Revisión sistemática

SNS	Sistema Nacional de Salud
VCN	Vacuna neumocócica conjugada
VNP	Vacuna neumocócica polisacárida

Resumen en términos sencillos

La enfermedad neumocócica es causada por una bacteria llamada *Streptococcus pneumoniae* y afecta sobre todo a niños, adultos mayores y personas con ciertos riesgos de salud. Muchos casos de esta enfermedad se pueden prevenir con la vacunación que ofrece el sistema de salud español.

Ahora están disponibles dos nuevas vacunas (VCN15 y VCN20) que cubren más tipos de la bacteria que las vacunas actuales. En este informe se evalúa si valdría la pena usar las nuevas vacunas y qué impacto tendría para el sistema de salud de España.

Los resultados muestran que las dos nuevas vacunas podrían traer más beneficios en comparación con las vacunas que se utilizan actualmente.

- Para los niños, la vacunación con una de las nuevas vacunas (VCN15) traería más beneficios que la vacuna actual y ahorraría dinero.
- Para los mayores de 65 años, la vacunación con una de las nuevas vacunas (VCN20), o su combinación con la vacuna existente, traería más beneficios que la vacuna actual y ahorraría dinero.
- Para las personas adultas con condiciones de riesgo, la combinación de una de las nuevas vacunas (VCN20) con la vacuna existente sería la mejor opción.

Se concluye que la nueva vacuna VCN15 podría ser una buena opción para prevenir la enfermedad neumocócica en niños, mientras que la nueva vacuna VCN20 sería una buena opción para adultos, ya que ofrecen beneficios y podrían ahorrar dinero a largo plazo en el sistema sanitario de España.

Plain language summary

Pneumococcal disease is caused by a bacterium called *Streptococcus pneumoniae* and mainly affects children, older adults and people with certain health risks. Many cases of this disease can be prevented with the vaccination offered by the Spanish health system.

Two new vaccines (PCV15 and PCV20) are now available that cover more types of the bacterium than the current vaccines. This report assesses whether the new vaccines would be worth using and what impact they would have on the Spanish health system.

The results show that the two new vaccines could bring more benefits compared to the vaccines currently in use.

- For children, vaccination with one of the new vaccines (PCV15) would bring more benefits than the current vaccine and save money.
- For those over 65 years of age, vaccination with one of the new vaccines (PCV20), or its combination with the existing vaccine, would bring more benefits than the current vaccine and save money.
- For adults with risk conditions, combining one of the new vaccines (PCV20) with the existing vaccine would be the best option.

In conclusion, the new PCV15 vaccine could be a good option to prevent pneumococcal disease in the children, while the new PCV20 vaccine would be a good option for adults, as they offer benefits and could save money in the long term for the Spanish healthcare system.

Resumen

Introducción

La enfermedad neumocócica (EN) es una infección bacteriana causada por *Streptococcus pneumoniae*, que afecta principalmente a la población pediátrica, adultos mayores de 65 años y personas con factores de riesgo. La prevención se basa en la vacunación, ya sea con vacunas conjugadas (VCN) o vacunas polisacáridas (VNP). En España se recomienda actualmente la VCN13 para niños y la VNP23 para mayores de 60 o 65 años; a los grupos de riesgo se les administra VNP23 sola o en combinación con VCN13.

Las nuevas VCN frente a 15 y 20 serotipos - VCN15 y VCN20 - recientemente autorizadas por la Comisión Europea, han sido desarrolladas para abordar el aumento de casos de EN por serotipos no cubiertos por las vacunas actuales. Han demostrado su no inferioridad en inmunogenicidad respecto a VCN13, pero aún no se dispone de datos de eficacia protectora. Para la posible sustitución de la vacunación actual por las nuevas VCN se precisa de resultados de su coste-efectividad.

Objetivos

Evaluar el coste-efectividad, describir las consideraciones éticas, legales, organizacionales, sociales y ambientales, y detectar las necesidades de investigación de la vacunación universal frente a EN con las nuevas VCN frente a 15 y 20 serotipos.

Metodología

Revisión sistemática de evaluaciones económicas

Se realizó una revisión sistemática (RS) de la evidencia científica sobre el coste-efectividad de la vacunación universal frente a EN con VCN15 o VCN20 en población pediátrica, población mayor de 65 años y población con factores de riesgo. Se incluyeron estudios publicados hasta el 31/8/2023. Se valoró la calidad metodológica mediante los criterios de Drummond et al.

Análisis de coste-efectividad

Se llevó a cabo una evaluación económica completa, en la que se evaluaron los costes y los resultados en salud de la vacunación universal frente a la EN con VCN15 o VCN20, en tres poblaciones: población

pediátrica menor de 5 años, población inmunocompetente de 65 años o más y población inmunodeprimida de 18 años o más. El análisis se basó en un modelo de decisión que sintetiza los datos epidemiológicos de España (incidencias del 2022), la eficacia de las vacunas y sus precios (proporcionados por la DGSP del Ministerio de Sanidad), así como sobre las consecuencias y/o secuelas de las enfermedades consideradas (en términos tanto de costes como de años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados).

Para ello, se realizaron tres modelos tipo Markov con ciclos anuales. Se aplicó una tasa de descuento del 3% tanto a costes como a efectos. Para cada estrategia de vacunación considerada se calculó la ratio de coste-efectividad incremental (RCEI) y se comparó con el umbral de coste-efectividad de 25 000 €/AVAC. Además, se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos y determinísticos.

Análisis de impacto presupuestario

Se realizó un análisis de impacto presupuestario a 5 años para informar del coste que supondría para el sistema sanitario de España la implantación de las nuevas estrategias de vacunación universal en diferentes poblaciones.

Resultados

Revisión sistemática de evaluaciones económicas

Tras realizar una búsqueda sistemática en cuatro bases de datos electrónicas, se identificaron 16 evaluaciones económicas que evaluaban al menos una de las nuevas VCN.

- Población pediátrica: Seis estudios evaluaron la vacunación infantil (6 estudios incluyeron la VCN15; 2 la VCN20), solo uno de ellos sin conflicto de interés. Los resultados fueron homogéneos, con las nuevas VCN siendo coste-efectivas o dominantes sobre la VCN13 para diferentes países europeos, Estados Unidos y Japón. La evaluación económica identificada para España y financiada por el fabricante de la VCN15, concluye que esta nueva vacuna es coste-efectiva frente a la VCN13, con una RCEI de 3582 €/AVAC.
- Población de mayores de 65 años: Se identificaron nueve evaluaciones económicas de Europa, EEUU y Japón, de ellas, sólo dos sin conflicto de interés (6 estudios incluyeron la VCN15; 9 la VCN20). Siete estudios llegan a la conclusión de que la nueva vacuna conjugada es dominante o coste-efectiva en comparación con la

situación actual del país. Cuatro estudios compararon las nuevas VCN entre sí, incluido un estudio de España, e independientemente del financiador concluyeron a favor de la VCN20.

- Población con factores de riesgo: Fue evaluada en cinco estudios (3 estudios incluyeron la VCN15; 4 la VCN20), realizados en Europa, todos financiados por uno de los fabricantes. Todos los estudios concluyen a favor de la nueva VCN evaluada, cuando se compara con la situación actual de cada país. La comparación entre VCN20 y VCN15 resulta a favor de la VCN20, independientemente del financiador.

Análisis de coste-efectividad

- Población pediátrica: Las nuevas VCN evitarían más casos de enfermedades causadas por *Streptococcus pneumoniae* que la estrategia actual (VCN13). La estrategia de sustituir la VCN13 (3 dosis) por VCN15 (3 dosis) sería dominante (más efectiva y menos costosa), mientras que la estrategia de la sustitución con VCN20 (4 dosis) no sería coste-efectiva (RCEI 169 335 €/AVAC). Los resultados son sensibles a la cobertura vacunal (si disminuye, aumenta la RCEI) y al precio de las vacunas. La VCN20 pasaría a ser coste-efectiva si su precio bajara un 22% (de 47.2€ a 36.6€).
- Población mayor de 65 años inmunocompetente: Las nuevas vacunas también aportan mayor beneficio que la estrategia actual (VNP23). Las estrategias con VCN20 (secuencial o sola) son dominantes sobre la estrategia actual, dominando la pauta secuencial al resto de estrategias. En comparación con la estrategia actual, la VCN15 en secuencia con VNP23 sería coste-efectiva (RCEI 1561 €/AVAC) y la VCN15 sola no sería coste-efectiva (RCEI 36 792 €/AVAC). Los resultados cambian si se considera el efecto indirecto de la vacunación infantil con las nuevas VCN (sólo las pautas secuenciales serían coste-efectiva) o si el precio de la VCN15 bajara un 13% (de 45€ a 39€).
- Población adulta inmunocomprometida: Las dos estrategias más efectivas son las secuenciales con las nuevas VCN en combinación con la VNP23; siendo ambas dominantes sobre la estrategia actual (VCN13+VNP23). La estrategia secuencial con VCN20+VNP23 es dominante al resto de alternativas evaluadas.

Tabla 1. Resumen de los resultados del análisis de coste-efectividad				
Población (comparador)	Estrategia evaluada			
	VCN15	VCN20	VCN15+ VNP23	VCN20+ VNP23
Pedriátrica (VCN13)	Dominante	No coste-efectiva	x	x
≥65 años inmunocompetentes (VNP23)	No coste-efectiva	Dominante	Coste-efectiva	Dominante
Adultos inmunocomprometidos (VCN13+VNP23)	Dominada	Menos efectiva, menos costosa	Dominante	Dominante
Pautas: Niños: VCN13 y VCN15 3 dosis, VCN20 4 dosis. Mayores de 65 años: 1 dosis de cada vacuna. Inmunocomprometidos: 1 dosis de cada vacuna.				
Precios por dosis: VCN13 43€; VCN15 45€; VCN20 47.2€; VNP23 15.45€.				

Análisis de impacto presupuestario

- Población pediátrica: Vacunar con VCN15 en vez de con VCN13 supondría un ahorro de 4.2 millones de euros a los 5 años. En el caso de la VCN20 el impacto sería de 92.2 millones de euros a los 5 años.
- Población mayor de 65 años inmunocompetente: Sustituir la VNP23 por VCN20 tendría un impacto presupuestario neto de 53 millones de euros a los 5 años; la estrategia secuencial de VCN20+VNP23 tendría un impacto de 91.2 millones de euros a los 5 años. Las dos estrategias con VCN15 (sola y secuencial) tendrían un impacto de 56.8 y 93.1 millones de euros a los 5 años, respectivamente.
- Población adulta inmunocomprometida: Las estrategias con VCN20 (sola y secuencial) y con VCN15 sola generarían ahorros para el SNS de 207.8 mil, 39.3 mil y 154.4 mil euros, respectivamente, mientras que la estrategia con VCN15 secuencial tendría un impacto insignificante a los 5 años.

Conclusiones

La evidencia disponible en la literatura científica es limitada y proviene de estudios realizados en Europa, EEUU y Japón, mayoritariamente

financiados por los fabricantes de las nuevas VCN. La mayoría de las evaluaciones económicas publicadas concluyen que las estrategias de vacunación que incluyen las nuevas VCN son coste-efectivas o dominantes:

- En población infantil las nuevas VCN son coste-efectivas o dominantes respecto de la VCN13. La evaluación económica identificada para España concluye que la VCN15 es coste-efectiva.
- Para la población de mayores de 65 años, la mayoría de los estudios concluyen que la nueva VCN evaluada (VCN15 o VCN20) es dominante o coste-efectiva en comparación con la estrategia actual de cada país. Las comparaciones de las nuevas VCN entre sí, incluyendo un estudio en España, concluyen a favor de la VCN20, independientemente del financiador.
- Para la población con factores de riesgo, todas las evaluaciones económicas concluyen a favor de las nuevas VCN comparadas con las recomendaciones actuales de cada país, y a favor de la VCN20 cuando se compara con la VCN15, independientemente del financiador.

Los resultados del modelo de coste-efectividad, realizado para este informe, sugieren que en España:

- En la población infantil la vacunación con VCN15 es una estrategia más efectiva y menos costosa (dominante) frente a la actual con VCN13. La vacunación con VCN20, aparte de suponer una dosis adicional, no es coste-efectiva frente a VCN13. Podría ser coste-efectiva si su precio disminuyera un 22%.
- En las personas de 65 años o más inmunocompetentes, la vacunación con VCN20 sola o en secuencia con VNP23 son estrategias dominantes. La VCN15 es coste-efectiva solamente en secuencia con VNP23. En pauta única, esta podría considerarse coste-efectiva si su precio disminuyera un 13%.
- En la población adulta inmunocomprometida, las estrategias secuenciales con VCN15 o VCN20 son dominantes, y esta última (VCN20+VNP23) domina al resto de alternativas.

- Los resultados son sensibles a variaciones en algunos parámetros como el precio de la vacuna, la efectividad, la cobertura de vacunación o el efecto indirecto de la vacunación infantil.

El impacto presupuestario neto a los 5 años estableció:

- Un ahorro (4.2 millones de euros) con la vacunación con VCN15 en la población pediátrica,
- Costes adicionales (53-91.2 millones de euros) con la vacunación con VCN20, en pauta única o secuencial, en mayores de 65 años,
- Un ahorro (39.3 mil euros) con la vacunación con VCN20+VNP23 en la población inmunocomprometida.
- Sería recomendable realizar una actualización del informe en un plazo de 5 años, debido a los cambios en la situación epidemiológica, el posible reemplazo de serotipos con el tiempo como consecuencia de la vacunación y la publicación de datos de efectividad de las nuevas vacunas.

Sería recomendable realizar una actualización del informe en un plazo de 5 años, debido a los cambios en la situación epidemiológica, el posible reemplazo de serotipos con el tiempo como consecuencia de la vacunación y la publicación de datos de efectividad de las nuevas vacunas.

Summary

Introduction

Pneumococcal disease is a bacterial infection caused by *Streptococcus Pneumoniae*, which mainly affects children, older adults above 65 years old and people with underlying conditions. Prevention consists of vaccination, with either conjugate vaccines (PCV) or polysaccharide vaccines (PPSV). In Spain, PCV13 is recommended for children and PPSV23 for adults older than 60 or 65 years, while populations with underlying conditions are vaccinated with PPSV23 alone or in combination with PCV13.

New PCVs against 15 and 20 serotypes - PCV15 and PCV20 - recently authorized by the European Commission, have been developed in order to address the increase of cases of Pneumococcal disease caused by serotypes not covered by current vaccine options. These new options have proven their non-inferiority regarding immunogenicity of PCV13, but data on their protective efficiency is not available. In order to explore the possibility of substituting current vaccination options for the new PCV options, results on their cost-effectiveness are needed.

Objectives

Evaluate cost-effectiveness, describe ethical, legal, organizational, social and environmental considerations, and identify research needs regarding universal vaccination against pneumococcal disease with the new PCV against 15 and 20 serotypes.

Method

Systematic review of economic evaluations

A systematic review was conducted in order to identify scientific evidence regarding cost-effectiveness of universal vaccination against Pneumococcal Disease with PCV15 or PCV20 in the paediatric population, population over 65 years old or population with underlying conditions. Studies published until 31/8/2023 were eligible. Methodological quality was valued following the criteria proposed by Drummond et al.

Cost-effectiveness analysis

A complete economic evaluation was carried out, in which costs and health outcomes for universal vaccination against pneumococcal disease

were evaluated for three populations: children younger than 5 years old, immunocompetent population older than 65 years of age and immunocompromised population older than 18 years of age. This analysis was based on a decision model which synthesizes Spain's epidemiologic data (2022 incidence), vaccine efficiency and costs, as well as consequences and/or side effects of the diseases of interest (in terms of costs and quality-adjusted life years (QALY) gained).

Three Markov models with annual cycles were developed. A 3% discount rate was applied to both costs and effects. For each vaccination strategy considered the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was calculated and it was compared with the cost-effectiveness threshold of 25 000€/QALY. In addition, probabilistic and deterministic sensitivity analyses were carried out.

Budget impact analysis

A budget impact analysis for a period of 5 years was conducted in order to inform about the cost that the implantation of the new vaccination strategies would have for the Spanish National Health System.

Results

Systematic review of economic evaluations

After conducting a systematic search in four electronic databases, 16 economic evaluations that evaluated at least one of the new PCV were identified.

- **Children:** Six studies evaluated paediatric vaccination, only one of them without conflict of interest. Results were homogeneous, finding the new PCVs cost-effective or dominant compared to PCV13 for different European countries, USA and Japan. In the economic evaluation identified for Spain and funded by PCV15 manufacturer, it is concluded that this new vaccine is cost-effective compared to PCV13, with an ICER of € 3582 per QALY.
- **Elderly:** Ten economic evaluations were identified in Europe, USA and Japan, only two of them without conflict of interest. Nine studies concluded that the new PCV is dominant or cost-effective compared to the current strategy of the country. Four studies compared the new PCVs with one another, including one study in Spain, and results allowed the conclusion in favour of the PCV20, regardless of the funding.

- Population with underlying conditions: Evaluated in five studies conducted in Europe, all of them being funded by one of the manufacturers. All the studies conclude in favour of the new PCV evaluated, when compared to the current strategy of each country. Comparison between PCV15 and PCV20 benefits PCV20, regardless of the funding.

Cost-effectiveness analysis

- Paediatric population: New PCVs would avoid more cases of illness caused by *Streptococcus Pneumoniae* than the current strategy (PCV13). The strategy of replacing PCV13 for the PCV15 would be dominant (more effective and less costly), while its substitution for the PCV20 would not be cost-effective (ICER € 169,335 per QALY). Results are sensitive to vaccine coverage (if it decreases, ICER increases) and to vaccine price (PCV20 would be cost-effective if its price would drop by 22%, from € 47.2 to € 36.6). Lowering PCV13's price, new PCVs become not cost-effective.
- Immunocompetent population over 65 years: New vaccines are also more beneficial than the current strategy (PPSV23). Strategies that include PCV20 (combined with PPSV23 or alone) are dominant compared to the current strategy, being the PCV20+PPSV23 dominant when compared to the rest of strategies. PCV15 in sequence with PPSV23 would be cost-effective (ICER € 1561 per QALY) and PCV15 alone would not be cost-effective (ICER € 36,792 per QALY). These results change if the indirect effects of paediatric vaccination with the new PCVs are taken into consideration (only sequential strategies would be cost-effective), or if the PCV15's price would drop by 13% (from € 45 to € 39).
- Immunocompromised adult population: The two most effective strategies are the new PCVs in combination with PPSV23, being both of them dominant against current strategy (PCV13+PPSV23). The sequential strategy involving PCV20+PPSV23 is dominant over the rest of evaluated alternatives.

Summary of the cost-effectiveness analysis results				
Population (comparator)	Strategy evaluated			
	PCV15	PCV20	PCV15+ PPSV23	PCV20+ PPSV23
Paediatric (PCV13)	Dominant	Not cost-effective	x	x
≥65 years immunocompetent (PPSV23)	Not cost-effective	Dominant	Cost-effective	Dominant
Adults immunocompromised (PCV13+PPSV23)	Dominated	Less effective, less costly	Dominant	Dominant
Schedule: Children: PCV13 and PCV15 3 doses, PCV20 4 doses. Elderly over 65 years: 1 dose of each vaccine. Immunocompromised: 1 dose of each vaccine.				
Prices per dosis: PCV13 €43; PCV15 €45; PCV20 €47.2; PPSV23 €15.45.				

Budget impact analysis

- Paediatric population: Vaccination with PCV15 instead of with PCV13 would save 4.2 million euros in the following 5 years. As for PCV20, the impact would be of 92.2 million euros in the following 5 years.
- Immunocompetent population over 65 years: Substituting PPSV23 with PCV20 would have a net budget impact of 53 million euros in 5 years; the strategy involving PCV20+PPSV23 would have an impact of 91.2 million euros in 5 years. Both strategies with PCV15 would have an impact of 56.8 and 93.1 million euros in the following 5 years, respectively.
- Immunocompromised adult population: Strategies involving PCV20 (alone or with PPSV23) and PCV15 alone would generate savings for the NHS of 207.8 thousand, 39.3 thousand and 154.4 thousand euros, respectively, while the strategy with PCV15+PPSV23 would have an insignificant impact in the following 5 years.

Conclusions

Available evidence in scientific literature is limited and comes from studies developed in Europe, USA and Japan, mainly funded by the new PCVs' manufacturers. Most of the published economic evaluations conclude that the vaccination strategies which include new PCVs are cost-effective or dominant:

- In the paediatric population new PCVs are cost-effective or dominant (more effective and less costly) compared to PCV13. Specifically, the economic evaluation identified for Spain concludes that PCV15 is cost-effective.
- For the population of older adults (≥ 65 years old), the majority of studies conclude that the new PCV evaluated (PCV15 or PCV20) is dominant or cost-effective against the current strategy of each country. Comparisons between new PCVs with one another, including the Spanish study, conclude in favour of PCV20, regardless of the funding.
- For the population with underlying conditions, all the economic evaluations conclude in favour of the new PCVs compared to the current recommendations for each country, and in favour of the PCV20 when compared with PCV15, regardless of the funding.

Results of the cost-effectiveness model developed for this report, suggest that in Spain:

- In the paediatric population vaccination with PCV15 is a more effective and less costly strategy (dominant) when compared to the current strategy with PCV13. Vaccination with PCV20, apart from requiring an additional dose, is not cost-effective and it only would be if the vaccine price drops by 22%.
- In immunocompetent older adults above 65 years old, vaccination with PCV20 alone or in combination with PPSV23 are dominant strategies. PCV15 is only cost-effective if combined with PPSV23. PCV15 alone could be considered cost-effective if its price drops by 13%.
- Regarding immunocompromised adult population, PCV15+PPSV23 and PCV20+PPSV23 strategies are dominant and this last one (PCV20+PPSV23) is dominant compared to the rest of alternatives.

- Results are sensitive to variations in some parameters such as vaccine price, effectiveness, vaccination coverage or the indirect effects of paediatric vaccination.

The net budget impact in 5 years established:

- Savings (4.2 million euros) from vaccination with PCV15 in the paediatric population.
- Additional costs (53-91.2 million euros) from vaccination with PCV20, administering only PCV20 or in combination with PPSV23 in populations older than 65 years.
- Savings (39.3 thousand euros) with PCV20+PPSV23 vaccination in immunocompromised population.

It would be recommendable to update this report in 5 years because of the epidemiologic changes that can occur, the possibility of serotype replacement as a consequence of vaccination and the publication of new data regarding effectiveness of new vaccines.

I. Introducción

I.1. Problema de salud

La enfermedad neumocócica (EN) es una patología infecciosa frecuente causada por la bacteria *Streptococcus pneumoniae* y que produce un amplio rango de patologías, desde otitis media, mastoiditis, sinusitis y otras enfermedades comunes del tracto respiratorio superior, hasta formas graves de enfermedad neumocócica invasiva (ENI), como neumonía bacteriémica, meningitis o septicemia; estas últimas son menos frecuentes, pero más graves y generan mayor morbimortalidad.

Esta enfermedad se considera la principal causa de mortalidad por infecciones de las vías respiratorias inferiores a nivel mundial (1) y es más común en población pediátrica, en los adultos de 65 años o más y en individuos con factores de riesgo, como procesos crónicos o enfermedades que alteran la capacidad inmunológica del huésped (2). La incidencia global de la EN en 2016 se situó en 70.7 casos por 1000 habitantes, en niños menores de 5 años, y en 72.8 en adultos mayores de 70 años (1). La prevención de la EN se basa fundamentalmente en la utilización de vacunas.

I.2. Descripción y uso actual de la tecnología

Existen dos tipos de vacunas frente al neumococo: las que contienen los polisacáridos capsulares puros y las que contienen los polisacáridos capsulares conjugados a una proteína transportadora de naturaleza proteica. En España están autorizadas cuatro vacunas conjugadas: Synflorix (VCN10), Prevenar 13 (VCN13), Vaxneuvance (VCN15) y Prevenar 20 (anteriormente Apexxnar) (VCN20); y vacunas polisacáridas (VNP23): Neumovax 23 y Pneumovax 23. El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) recomienda la utilización de vacuna conjugada en niños a los 2, 4 y 11 meses, la vacuna polisacárida (VNP23) en mayores de 65 años, y la polisacárida sola o en combinación con la conjugada en poblaciones que presentan condiciones de riesgo.

En la actualidad (año 2023), se está administrando la VCN13 en tres dosis a la población infantil y la VNP23 en una dosis a la población de 60 o 65 años o más, aunque en algunas CC. AA. también se usa la VCN13 en esta población. En un informe de RedETS de 2017 (3) sobre el coste-efectividad de la vacunación antineumocócica en mayores de 60 años, en

el que se evaluó la administración de la vacuna conjugada VCN13 en conjunto con la VNP23, se concluyó que esta alternativa no era una opción coste-efectiva en comparación con vacunar exclusivamente con VNP23. Por ello, se recomendó mantener la estrategia de vacunación (aún en vigor) basada en vacunar de manera sistemática con VNP23 a los mayores inmunocompetentes, y con pauta secuencial (VCN13 + VNP23) a las personas de cualquier edad pertenecientes a los grupos de riesgo (inmunodepresión o ciertas patologías crónicas). La VNP23 incluye 23 serotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F; mientras que la VCN13 incluye 13 serotipos: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F.

El Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) ha publicado datos de 16 371 casos de ENI muestreados en países de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo (UE/EEE) en 2018. Los diez serotipos más frecuentes fueron 8, 3, 19A, 22F, 12F, 9N, 15A, 10A, 23B, 6C, 11A (en orden decreciente), representando el 70% de todos los casos con un serotipo conocido en 2018. Al comparar la distribución en 2018 y 2014, hubo un fuerte aumento en los serotipos 8 y 3 (4). Esta tendencia fue demostrada también en España. Estudios observacionales recientes realizados en España muestran que con la incorporación de la vacuna VCN13, el número de casos de ENI causados por los serotipos incluidos en esta vacuna, incluyendo además los asociados a resistencia antibiótica, disminuyó en todos los grupos de edad. Por el contrario, se produjo un aumento de los serotipos no incluidos en esta vacuna que causaron ENI, especialmente en el grupo de mayores de 65 años o más (5–8). Ante esta situación, se han desarrollado estas dos nuevas vacunas conjugadas frente a la EN, que incluyen serotipos no cubiertos por las vacunas que se están administrando en la actualidad.

Las nuevas vacunas conjugadas recientemente autorizadas por la Comisión Europea son las VCN15 y VCN20. La vacuna conjugada VCN15 (Vaxneuvance, fabricada por MSD) incluye los serotipos de VCN13 más dos serotipos adicionales (22F, 33F). Está indicada para la prevención de otitis media aguda en niños (a partir de 6 semanas de edad), y la prevención de neumonías y ENI en adultos y niños (a partir de 6 semanas de edad). En la población pediátrica se recomiendan tres dosis y en la población adulta una dosis (9). VCN20 (Prevenar 20, anteriormente Apexxnar, fabricada por Pfizer) incluye los serotipos de VCN15 más cinco serotipos adicionales (8, 10A, 11A, 12F, 15B) y está indicada para la prevención de ENI y neumonía en adultos y de ENI, neumonía y otitis media en niños a partir de 6 semanas de edad (10,11). Las dos vacunas

cumplen con el criterio de no-inferioridad frente a VCN13 en cuanto a la inmunogenicidad respecto a los serotipos incluidos en cada vacuna (12–14). Todavía no están disponibles los datos de eficacia protectora. En cuanto al coste-efectividad, las nuevas vacunas han sido evaluadas por su respectivo fabricante en algunos países, generalmente con resultados favorables en comparación con VCN13 o VNP23 (15–18).

Actualmente, no hay una guía del ECDC sobre las nuevas vacunas conjugadas aprobadas. Por su parte, el CDC de Estados Unidos (Centers for Disease Control and Prevention) recomienda la administración de la vacuna antineumocócica conjugada (VCN15 o VCN20) para todos los adultos de 65 años o más y los adultos de entre 19 y 64 años que estén en mayor riesgo de presentar EN si nunca han recibido una vacuna antineumocócica conjugada antes. Si se usa la VCN15, debe administrarse en pauta secuencial con una dosis de la vacuna polisacárida (VNP23) (19). Para la población pediátrica, el CDC recomendó en junio de 2023 el uso de VCN20 como alternativa a VCN15 (20).

I.3. Justificación de la evaluación

Este informe de evaluación se realiza a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación, dependiente del CISNS, a propuesta de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad. Su objetivo es evaluar el coste-efectividad de la vacunación frente a EN con las nuevas vacunas conjugadas frente a 15 y 20 serotipos y estimar el impacto presupuestario que supondría para el SNS la modificación en el calendario de vacunación. Además, se busca describir las consideraciones éticas, legales, organizacionales, sociales y ambientales, así como las necesidades de investigación, de la vacunación sistemática universal frente a EN con las nuevas vacunas conjugadas.

La primera petición se hizo en marzo 2023 y en diciembre 2023 se entregó una primera versión del informe. Sin embargo, antes de la entrega de la versión definitiva, en febrero 2024, la EMA autorizó la VCN20 para su uso en la población infantil, con 3 dosis más una de refuerzo. Esto cambió el supuesto del modelo hecho en la primera versión de 2023, en el que se simuló la estrategia con VCN20 en niños con solamente 2 dosis más una de refuerzo. Este supuesto se hizo en base a las pautas de la vacuna existente (VCN13) y la nueva con VCN15, ambas administradas en 2 dosis más una de refuerzo. A este cambio en la pauta de la VCN20 en niños se sumó una modificación de los precios por dosis de todas las vacunas evaluadas, que solicitó la DGSP del Ministerio de Sanidad. Estos

cambios llevaron a la necesidad de actualizar el modelo y elaborar una nueva versión del informe que se presenta en este documento.

II. Objetivos

II.1. Objetivo principal

- Evaluar el coste-efectividad de las vacunas antineumocócicas conjugadas VCN15 y VCN20 en población infantil
- Evaluar el coste-efectividad de las vacunas antineumocócicas conjugadas VCN15 y VCN20 en población de 65 años o más.
- Evaluar el coste-efectividad de las vacunas antineumocócicas conjugadas VCN15 y VCN20 en población de riesgo.

II.2. Objetivos secundarios

- Realizar un análisis de impacto presupuestario de la inclusión de las vacunas antineumocócicas VCN15 y VCN20 en el calendario de vacunación.
- Describir las consideraciones éticas, legales, organizacionales, sociales y ambientales más relevantes relacionadas con esta tecnología.
- Identificar las necesidades de investigación y medidas de resultado estándares de la vacunación sistemática frente a EN con las vacunas antineumocócicas VCN15 y VCN20, desde la perspectiva de pacientes, familiares/cuidadores, profesionales sanitarios y personal investigador.

III. Metodología

La realización del presente informe de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) ha sido guiada por el manual metodológico HTA Core Model® (versión 3.0) de la colaboración EUnetHTA (*European Network for Health Technology Assessment*) (21) y la guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de ETS de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS (22).

Para abordar los objetivos del presente informe se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura disponible sobre coste-efectividad y se desarrolló un modelo económico para evaluar el coste-efectividad de la vacunación universal frente a EN con las nuevas vacunas conjugadas. Además, se realizó una revisión de alcance sobre los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales relacionados con la tecnología evaluada y se identificaron las necesidades de investigación incluyendo la perspectiva de profesionales, investigadores y pacientes.

III.1. Revisión sistemática de evaluaciones económicas

Se realizó una RS, basada en la metodología Cochrane (23), de la evidencia científica sobre el coste-efectividad de las nuevas vacunas conjugadas frente a 15 y 20 serotipos (VCN15 y VCN20).

Para ello se desarrolló un protocolo detallado que describe las siguientes etapas del proceso: 1) definición de los objetivos de la RS; 2) descripción de los criterios de selección de los estudios de la revisión; 3) fuentes de información y estrategia de búsqueda de los estudios; 4) evaluación de la calidad y 5) extracción, análisis y síntesis de datos. A continuación, se detallan cada una de estas etapas.

III.1.1. Criterios de selección de estudios

Para la RS del coste-efectividad de VCN15 y VCN20 se seleccionaron los estudios de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión recogidos en la Tabla 2. La búsqueda fue limitada a partir del 1/1/2020 porque la VCN15 fue aprobada en julio 2021 para EEUU y en diciembre 2021 para Europa; y la VCN20 en febrero 2022 para Europa y abril 2023 para EEUU.

Tabla 2. Criterios de selección (evaluaciones económicas)		
	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Diseño de estudios	Evaluaciones económicas completas en paralelo a estudios primarios o consistentes en modelos económicos: análisis coste-beneficio, coste-utilidad, coste-efectividad, coste-consecuencia y minimización de costes.	Evaluaciones económicas parciales
Población	Población infantil menor de 5 años, personas de 65 años o más, personas en riesgo (inmunodeprimidas)	Subgrupos de población general (étnicos, nivel socio-económico, geográficos, etc.)
Intervención	• Vacunación con VCN15 o VCN20 a la población infantil • Vacunación con VCN15 o VCN20 a la población de 65 años o más • Vacunación con VCN15 o VCN20 a los grupos de riesgo	
Comparador	• Vacunación con VCN13 o VCN10 a la población infantil • Vacunación con VNP23, VCN13 o VCN10 a las personas de 65 años o más • Vacunación con VNP23, VCN13 o VCN10 a los grupos de riesgo • No vacunar	
Medidas de resultado	Ratio coste-efectividad incremental y/o coste y efectividad de todas las alternativas en comparación	
Tipo de publicación	Estudios completos publicados como artículos originales o informes de evaluación de tecnologías sanitarias.	Resúmenes de congresos, editoriales, cartas al editor, artículos de opinión.
Idioma de la publicación	Inglés o español	Otro idioma
Fecha de publicación	1/1/2020 – 31/8/2023	

III.1.2. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección

En la Tabla 3 se describen las bases de datos electrónicas consultadas el 31 de agosto de 2023 y en el

Anexo 1 se describen las estrategias de búsqueda empleadas para la recuperación de la información biomédica. Los términos de búsqueda se agruparon en torno a los términos “*pneumococcal*” y “*vaccination*” y para llevar a cabo una búsqueda específica se acordó utilizar un filtro para recuperar evaluaciones económicas (NHS EED filter for economic evaluations) (24). Inicialmente no se aplicaron restricciones por idiomas en la búsqueda de información ni en las fechas de búsqueda.

Las referencias bibliográficas fueron importadas al gestor de referencias Zotero 6.0.23 (un programa de código abierto, creado por Center for History and New Media de la George Mason University) (25), donde se integraron para obtener un único archivo con todas las referencias que, posteriormente, fueron procesadas por Deduklick (una aplicación basada en inteligencia artificial para la eliminación de duplicados de forma transparente) (26). A continuación, las referencias únicas se exportaron a un documento de Microsoft Excel para realizar la selección de los estudios pertinentes, donde finalmente se hizo una verificación manual para eliminar duplicados no detectados previamente. Por otro lado, también se realizó una búsqueda manual en los listados bibliográficos de los artículos incluidos y en la web de la International HTA database. Se previó la consulta con los autores de los estudios si fuera necesario. Además, se estableció un sistema de alertas en Embase para identificar nuevos estudios publicados hasta agosto 2023.

Tabla 3. Bases de datos consultadas (evaluaciones económicas)		
Base de datos	Plataforma de acceso	Periodo buscado
MEDLINE	Ovid	1/1/2020 – 31/8/2023
Embase	Elsevier	1/1/2020 – 31/8/2023
CINAHL	EBSCOhost	1/1/2020 – 31/8/2023
COCHRANE	Wiley	1/1/2020 – 31/8/2023

III.1.3. Proceso de selección de estudios

Dos parejas de revisoras seleccionaron las referencias de forma independiente a partir de la lectura de los títulos y resúmenes localizados a través de la búsqueda en las bases de datos bibliográficas. Los artículos seleccionados como relevantes fueron analizados de forma independiente por dos revisoras, que los clasificaron como incluidos o excluidos de acuerdo con los criterios de selección especificados. Las revisoras contrastaron sus opiniones y cuando hubo dudas o discrepancias, éstas fueron resueltas mediante consenso o con la ayuda

de un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

III.1.4. Evaluación de la calidad metodológica

Se valoró la calidad metodológica de los estudios incluidos mediante el instrumento o listado de criterios de Drummond et al. (27).

III.1.5. Extracción de datos

La extracción de datos de los estudios incluidos fue llevada a cabo por una revisora y comprobada por una segunda revisora. Cuando hubo desacuerdo entre ambas se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

Los datos a extraer fueron los relacionados con la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, financiación, etc.), con el diseño y metodología, y con los resultados del estudio (perspectiva, horizonte temporal, costes, efectividad, ratio coste-efectividad incremental (RCEI), umbral coste-efectividad y, análisis de sensibilidad), con especial atención a la calidad de las fuentes de información empleadas para el desarrollo de la evaluación económica y la fuente de su financiación. Se recogió también la información relacionada con el tipo de modelado empleado (estático o dinámico), así como los parámetros relacionados con la cobertura.

III.1.6. Síntesis de datos

Se realizó una síntesis narrativa con tabulación de las características y los resultados de los estudios incluidos. Los resultados se presentan por grupos de población según edad de vacunación. Los resultados son presentados siguiendo las últimas recomendaciones de PRISMA 2020 (28).

III.2. Análisis económico

La presente evaluación económica comprende un análisis coste-efectividad (ACE) en el que se evaluaron los costes y los resultados en salud de la vacunación universal frente a la EN con VCN15 o VCN20, en tres poblaciones distintas: población pediátrica menor de 5 años,

población inmunocompetente de 65 años o más y población adulta inmunodeprimida de 18 años o más.

A partir de las recomendaciones y las prácticas clínicas actuales, se han definido distintas estrategias de vacunación para ser comparadas (Tabla 4). Para la correcta comparación de estrategias se han diseñado dos escenarios de incidencias de ENI, NNH, NNA y OMA de partida: uno que representa la situación actual de vacunación con la estrategia de vacunación correspondiente, en función de la población diana evaluada, y otro en el que se hipotetiza una situación donde la población no ha sido vacunada, que ha permitido estimar el efecto de las nuevas vacunas en un escenario sin la influencia de las actualmente aplicadas.

Tabla 4. Estrategias de vacunación evaluadas según población diana			
Estrategias de vacunación	Población pediátrica menor de 5 años	Población inmunocompetente de 65 años o más	Población adulta inmunodeprimida de 18 años o más
Vacunación con VCN13	Estrategia de referencia (situación actual en España). Se administran 3 dosis a los 2, 4 y 11 meses. El análisis partió de los datos actuales de incidencia, que asumimos que ya integran la efectividad de esta vacuna.	Estrategia de referencia en un escenario del análisis de sensibilidad (situación actual de algunas comunidades autónomas españolas). Se administra 1 dosis a los 65 años. El análisis partió de los datos actuales de incidencia, con el supuesto de que ya integran únicamente la efectividad de esta vacuna (y no de la VNP23).	NA
Vacunación con VNP23	NA	Estrategia de referencia (situación actual en España). Se administra 1 dosis a los 65 años, más 1 de refuerzo, como mínimo 5 años después, solo a la población con enfermedades crónicas. El análisis partió de los datos actuales de incidencia, con el supuesto de que ya integran únicamente la efectividad de esta vacuna (y no de la VCN13).	NA

Tabla 4. Estrategias de vacunación evaluadas según población diana			
Estrategias de vacunación	Población pediátrica menor de 5 años	Población inmunocompetente de 65 años o más	Población adulta inmunodeprimida de 18 años o más
Vacunación con VCN13+VNP23	NA	NA	Estrategia de referencia (situación actual en España). Se administra 1 dosis de cada vacuna con una separación de 12 meses, más 1 dosis de refuerzo con VNP23, como mínimo 5 años después. El análisis partió de los datos actuales de incidencia, que asumimos que ya integran la efectividad de esta pauta.
Vacunación con VCN15	Estrategia de vacunación a evaluar. Se administran 3 dosis a los 2, 4 y 11 meses. El análisis partió de los datos de incidencia estimados en el escenario hipotético sin vacuna.	Estrategia de vacunación a evaluar. Se administra 1 dosis a los 65 años. El análisis partió de los datos de incidencia estimados en el escenario hipotético sin vacuna.	Estrategia de vacunación a evaluar. Se administra 1 dosis. El análisis partió de los datos de incidencia estimados en el escenario hipotético sin la vacuna VNP23.
Vacunación con VCN20	Estrategia de vacunación a evaluar. Se administran 4 dosis, la primera a los 2 meses, con un intervalo de al menos 4 semanas entre dosis, la cuarta entre los 11 y 15 meses. El análisis partió de los datos de incidencia estimados en el escenario hipotético sin vacuna.	Estrategia de vacunación a evaluar. Se administra 1 dosis a los 65 años. El análisis partió de los datos de incidencia estimados en el escenario hipotético sin vacuna.	Estrategia de vacunación a evaluar. Se administra 1 dosis. El análisis partió de los datos de incidencia estimados en el escenario hipotético sin la vacuna VNP23.

Tabla 4. Estrategias de vacunación evaluadas según población diana			
Estrategias de vacunación	Población pediátrica menor de 5 años	Población inmunocompetente de 65 años o más	Población adulta inmunodeprimida de 18 años o más
Vacunación con VCN15+VNP23	NA	Estrategia de vacunación a evaluar. Se administra 1 dosis de cada vacuna con una separación de 12 meses. El análisis partió de los datos actuales de incidencia, que asumimos que ya integran la efectividad de la VNP23 (o de la VCN13).	Estrategia de vacunación a evaluar. Se administra 1 dosis de cada vacuna con una separación de 12 meses, más 1 dosis de refuerzo con VNP23, como mínimo 5 años después. El análisis partió de los datos actuales de incidencia, que asumimos que ya integran la efectividad de la pauta VCN13+VNP23.
Vacunación con VCN20+VNP23	NA	Estrategia de vacunación a evaluar. Se administra 1 dosis de cada vacuna con una separación de 12 meses. El análisis partió de los datos actuales de incidencia, que asumimos que ya integran la efectividad de la VNP23 (o de la VCN13).	Estrategia de vacunación a evaluar. Se administra 1 dosis de cada vacuna con una separación de 12 meses, más 1 dosis de refuerzo con VNP23, como mínimo 5 años después. El análisis partió de los datos actuales de incidencia, que asumimos que ya integran la efectividad de la pauta VCN13+VNP23.
NA: no aplica. Estrategia no evaluada para esta población.			

La perspectiva del análisis es la del SNS en la que se incluyen los costes sanitarios que recaen en el SNS. Cada estrategia de vacunación tiene en cuenta el coste de la/s vacuna/s (y su administración) (Tabla 5) y la cobertura esperada. Se miden, también, los costes sanitarios de los casos de enfermedades atribuibles al *Streptococcus pneumoniae*, tanto hospitalarios como ambulatorios (recogidos en el apartado de costes correspondiente a la vacunación de cada población diana). Todos estos costes provienen de distintas fuentes nacionales: tarifas públicas de CC.AA., literatura especializada, bases de datos de costes nacionales y el propio Ministerio de Sanidad. Los costes se expresaron en euros de 2023. En el caso de costes reportados en años anteriores (excepto los

procedentes de Boletines Oficiales), se aplicó la tasa incremental del Índice de Precios de Consumo (IPC), publicada por el Instituto Nacional de Estadística (INE) (<http://www.ine.es/calcula/>), para su actualización.

Tabla 5. Costes unitarios relativos a cada vacuna				
	Valor (€ de 2023)	Rango	Distribución de probabilidad	Fuente
Coste por dosis de VCN13	43	34.4 – 51.6	Uniforme	Área programas de vacunación. Ministerio de Sanidad
Coste por dosis de VCN15	45	36 – 54	Uniforme	Área programas de vacunación. Ministerio de Sanidad
Coste por dosis de VCN20	47.20	37.76 – 56.64	Uniforme	Área programas de vacunación. Ministerio de Sanidad
Coste por dosis de VPN23	15.45	12.36 – 18.54	Uniforme	Área programas de vacunación. Ministerio de Sanidad
Coste de administración	6.85	5.48 – 8.22	Uniforme	Soler-Soneira et al. (29)

La efectividad de la intervención se mide de acuerdo con el número de casos de ENI y NN que son evitados debido a la implantación de una estrategia de vacunación. Adicionalmente, se miden los casos de OMA evitados por la vacunación en la población infantil.

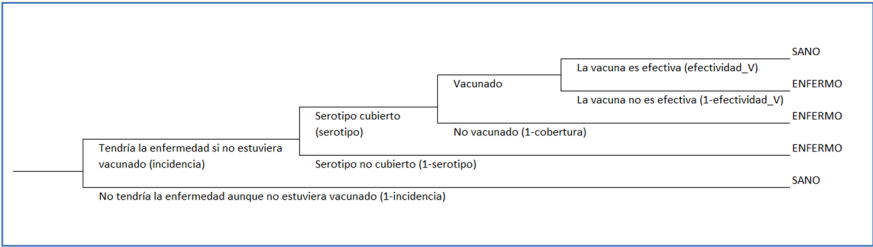
En el caso concreto de la efectividad de las vacunas conjugadas, esta se traduce en una reducción en el número de casos con respecto a la incidencia de partida (escenario actual con vacunación o escenario hipotético sin vacunación). Sin embargo, para el cálculo de la reducción de casos fue necesario tener en cuenta varios parámetros:

- La incidencia de la enfermedad (*incidencia*).
- La cobertura de la vacunación (*cobertura*).
- El porcentaje de serotipos que cubre la vacuna (*serotipo*).
- La efectividad de la vacuna para esos serotipos (*efectividad*).
- La duración del efecto de la vacuna tras su administración (*desvanecimiento*).

En la Figura 1 se explica cómo se determina si un individuo enferma o no al aplicar estos factores. De ahí se obtiene que enfermarían:

- Aquellos afectados por un serotipo cubierto por la vacuna, que hubiesen sido vacunados, pero para los que la vacuna no fuera efectiva
- Todos los individuos incidentes sin vacuna
- Todos los individuos incidentes por serotipos no cubiertos por la vacuna

Figura 1. Esquema para determinar si un individuo está sano o enfermo



Los resultados en salud se miden en casos de enfermedad evitados y en términos de Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC). Los AVAC son una medida de salud genérica que combina información sobre la esperanza de vida con la calidad de vida del paciente y es ampliamente recomendada y utilizada en evaluaciones económicas (30). Al tratarse de una medida de salud genérica (es decir, no específica para una enfermedad concreta) nos permite una comparación transparente y generalizada de la relación de costes y beneficios de diferentes intervenciones y políticas de salud. Estos se calculan a partir de los valores de la utilidad atribuidos a cada estado de salud. Las utilidades son un indicador de las preferencias de la sociedad por la salud. Conociendo estos valores, podemos ponderar el tiempo vivido para obtener los AVAC.

Los resultados de este informe se presentan siguiendo las recomendaciones de la guía de López-Bastida et al. (30) y de metodológicas estándares, empleando una descripción narrativa acompañada de tablas y gráficos. De acuerdo con esta guía, los resultados de costes y efectividad se descuentan al 3% anual.

La medida de coste-efectividad utilizada para la presentación de los resultados fue la RCEI. Esta ratio se define como la diferencia de los

costes medios (C) entre dos alternativas dividida por la diferencia de la efectividad media (E) de cada alternativa (Ecuación 1).

$$RCEI = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B} \quad (1)$$

Su interpretación nos permite indicar cuál es el coste incremental por unidad de efectividad ganada, en nuestro caso por AVAC. Se considera que una estrategia es coste-efectiva frente a otra si la RCEI obtenida es inferior al valor de disponibilidad a pagar (DAP) que haya establecido el financiador por cada unidad de AVAC ganado. En España, este valor se encuentra entre 22 000 y 25 000 €/AVAC (31).

Se estimó un caso base, utilizando los valores esperados de los parámetros del modelo y se realizaron también análisis de sensibilidad probabilístico y determinísticos de una vía o mediante escenarios para comprobar la robustez del modelo ante cambios en los valores de parámetros clave. Los valores de los parámetros y las distribuciones de probabilidad utilizadas en el análisis probabilístico se muestran en las distintas tablas relativas a los parámetros utilizados en los modelos económicos para cada población.

III.2.1. Vacunación universal de la población pediátrica

III.2.1.1. Población objeto de estudio y estrategias a comparar

La población objeto de estudio son niños menores de 5 años. No se hace distinción entre grupos de riesgo ya que la recomendación de vacunación para esta población pediátrica sería la misma.

Basándonos en las recomendaciones y en las estrategias de vacunación aplicadas en la actualidad en España, se han realizados las siguientes comparaciones:

- **Situación actual de referencia** (vacunación con VCN13) frente a una **situación en la que se sustituya esta por la vacunación con VCN15**: VCN13 vs VCN15.

- **Situación actual de referencia** (vacunación con VCN13) frente a una **situación en la que se sustituya esta por la vacunación con VCN20**: VCN13 vs VCN20.

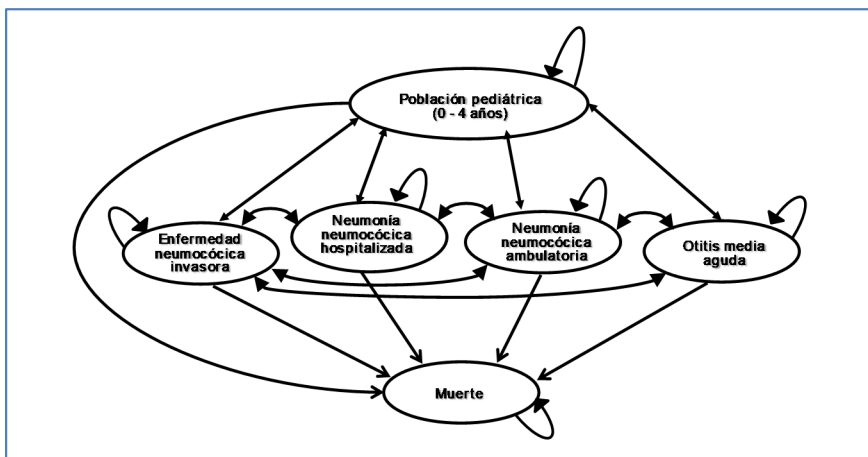
III.2.1.2. Modelo conceptual

Este modelo económico es una adaptación del modelo diseñado para el informe de ETS sobre la vacunación contra el neumococo realizado en 2017 por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) (3).

La Figura 2 muestra la estructura del modelo de Markov empleado en este estudio, que cuenta con ciclos anuales y un horizonte temporal de 5 años.

Se parte de una cohorte que representa la población recién nacida y que evoluciona entre los diferentes estados de salud según probabilidades. En cada ciclo, esta población puede enfermar de ENI, de NNH o NNA, y de OMA. Una vez enfermos, pueden recuperarse o sufrir un nuevo episodio de enfermedad. Además, desde cualquier estado, las personas pueden morir. La población que sufre ENI o NNH tiene un mayor riesgo de muerte debido a su enfermedad que la población general, mientras que suponemos que la probabilidad de morir de aquellos con NNA u OMA es la misma que la de la población general.

Figura 2. Modelo de Markov para población pediátrica menor de 5 años



III.2.1.3. Parametrización del modelo

Para la correcta comparación de las distintas estrategias se han diseñado dos escenarios de incidencias de ENI, NNH, NNA y OMA de partida: uno que representa la situación actual de vacunación con VCN13, y otro en el que se hipotetiza una situación donde la población no ha sido vacunada.

Incidencias actuales (con vacunación con VCN13)

Se emplean los datos de incidencia de ENI y NNH estimados a partir de la base del Registro de Atención Especializada - Conjunto Mínimo Básico de Datos (RAE-CMBD) para el año 2022.

Para calcular las incidencias de ENI y NNH se consultaron las hospitalizaciones para los códigos de diagnósticos, según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE)-10, recogidos en la Tabla 6. El número de casos contabilizados en el RAE-CMBD se ajustó por el porcentaje de casos que se considera debidos a *Streptococcus pneumoniae* (Tabla 6). Este valor se estableció en un 18.5% (32). Aunque originalmente se refiere únicamente al porcentaje de las neumonías comunitarias adquiridas que se deben al *Streptococcus pneumoniae* (en niños menores de 14 años), se asumió este porcentaje para todos los diagnósticos que también puedan derivarse de otras causas distintas de esta bacteria, por falta de evidencia al respecto.

Tabla 6. Proporción de casos de ENI o NNH debidos a *Streptococcus pneumoniae* según código CIE-10, en población pediátrica menor de 5 años

Código diagnóstico (CIE-10)	ENI	NNH
A40.3 - Sepsis debida a <i>Streptococcus pneumoniae</i>	100%	0%
B95.3 - <i>Streptococcus pneumoniae</i> como causa de enfermedades clasificadas bajo otro concepto	100%	0%
G00.1 - Meningitis neumocócica	100%	0%
J13 - Neumonía por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	0%	100%
J18 - Neumonía, microorganismo no especificado	0%	18.5% ¹
J22 - Infección aguda del tracto respiratorio inferior, no especificada	0%	18.5% ¹
J86.0 - Píotorax con fístula	18.5% ¹	0%
K65.8 - Otras peritonitis	18.5% ¹	0%
R78.81 - Bacteriemia	18.5% ¹	0%

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades; ENI: enfermedad neumocócica invasiva; NNH: neumonía neumocócica hospitalizada.

¹ Porcentaje procedente de Valdivielso Martínez et al. (32) para las neumonías comunitarias adquiridas. Se asume este valor para todos los diagnósticos que puedan deberse al *Streptococcus pneumoniae* o a otras causas distintas a esta bacteria.

En el caso de la NNA, la incidencia se calculó al aplicar la ratio 1.87 (= 22.8 (*nº de casos ambulatorios*)/12.2 (*nº de casos hospitalizados*)) a los casos de NNH. Esta ratio se estimó con los datos sobre población pediátrica menor de 5 años, de 2019, procedentes del Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra.

Respecto a la incidencia de OMA, esta se ha estimado a partir de la Base de Datos Clínicos de Atención Primaria (BDCAP). Se ha consultado el número de casos registrados, entre 2016 y 2019 al no estar disponibles los datos de 2022, para el código diagnóstico CIE-10 “H71 - Otitis media/miringitis aguda”. No se incluyen datos posteriores a 2019 debido a que pueden estar sesgados por el efecto de la COVID-19. Dado que las cifras muestran la incidencia de OMA por cualquier causa, se ha ajustado esta incidencia por el porcentaje de casos debidos al *Streptococcus pneumoniae* (41.9%), calculado a través de los datos del artículo de Cilveti et al. (33) para niños de 5 años o menos.

La Tabla 7 muestra las incidencias de casos estimadas para cada enfermedad por 100 000 niños.

Tabla 7. Incidencia (casos/100 000 habitantes) de casos de ENI, NNH, NNA y OMA en población pediátrica menor de 5 años en España (2022). Situación actual con vacunación			
Enfermedad	<1 año	1-4 años	Fuente
ENI	293.60	25.63	Estimado a partir de RAE-CMBD
NNH	125.33	106.38	
NNA	233.95	198.58	
OMA	4324.87		Estimado a partir de BDCAP
BDCAP: Base de Datos Clínicos de Atención Primaria; ENI: enfermedad neumocócica invasiva; NNA: neumonía neumocócica ambulatoria; NNH: neumonía neumocócica hospitalizada; OMA: otitis media aguda; RAE-CMBD: Registro de Atención Especializada - Conjunto Mínimo Básico de Datos			

Mortalidad

Para estimar la probabilidad de muerte de los afectados por ENI o NNH se calculó el porcentaje de individuos con causa de alta Exitus, del mismo conjunto de datos usado para la estimación de la incidencia. La Tabla 8 resume el riesgo de muerte por grupos de edad asociado a estas dos enfermedades.

Tabla 8. Riesgo de muerte de los afectados de ENI y NNH en población pediátrica menor de 5 años en España (2022)		
Edad	ENI	NNH
<1 año	1.55%	0.72%
1-4 años	0.61%	0.23%
ENI: enfermedad neumocócica invasiva; NNH: neumonía neumocócica hospitalizada		
Fuente: Estimado a partir del Registro de Atención Especializada - Conjunto Mínimo Básico de Datos (RAE-CMBD)		

Se asumió que los afectados por NN tratados de forma ambulatoria o por OMA no ven incrementada su probabilidad de muerte con respecto a la población general. El riesgo de muerte para la población general se ha obtenido del Instituto Nacional de Estadística (INE), según edad, para 2021.

Efectividad de las vacunas

A partir de la información sobre la efectividad de las vacunas, se calculó el riesgo relativo (RR) de padecer la enfermedad habiendo sido vacunado frente a no haberlo sido. Para aplicar la efectividad en el modelo se

tuvieron en cuenta los casos de la enfermedad con serotipos cubiertos por cada vacuna.

Efectividad de las vacunas VCN15 y VCN20

ENI

La efectividad de las vacunas VCN15 y VCN20 frente a la ENI se asumió igual a la efectividad observada para la VCN13 (34) para el conjunto de serotipos incluidos en cada una de ellas, al no existir datos sobre efectividad relativos a estas dos nuevas vacunas. La efectividad se aplicó diferenciando entre el serotipo 3 y el resto de los serotipos cubiertos (Tabla 9).

NN

La efectividad frente a la NN se obtuvo de Huang et al. (16), que estimó la efectividad de la VCN15 para NNH y NNA para todos los serotipos (cubiertos y no cubiertos), y se asumió igual para ambas vacunas (VCN15 y VCN20). A partir de este dato, y junto al porcentaje de casos de NNH y NNA debidos a serotipos cubiertos (Tabla 11), se calculó el RR de la vacuna únicamente para estos serotipos (Tabla 9), aplicando la ecuación [2]:

$$rrNN_{ts} = (rrNN_{sc} \times cNN_{sc}) + (rrNN_{snc} \times (1 - cNN_{sc}))$$

[1]

$$rrNN_{sc} = (rrNN_{ts} - ((1 - cNN_{sc}) \times rrNN_{snc}))/cNN_{sc}$$

[2]

Donde rrNN es el riesgo relativo de sufrir NN (hospitalizada o ambulatoria), cNNsc es el porcentaje de casos (en tantos por uno) de NN (hospitalizada o ambulatoria) debidos a serotipos cubiertos por la vacuna, sc se refiere a serotipos cubiertos, snc a serotipos no cubiertos y ts a todos los serotipos (cubiertos o no por la vacuna). Se asumió que el RR de sufrir la enfermedad por serotipos no cubiertos es de 1.

OMA

La efectividad de las vacunas VCN15 y VCN20 frente a la OMA se asumió igual a la efectividad observada de la VCN7 (35), para el conjunto de

serotipos comunes con la VCN7, y de la VCN13 (36), para el conjunto de serotipos adicionales incluidos en esta vacuna respecto a la anterior. Finalmente, para los serotipos adicionales incluidos en la VCN15 o VCN20, respecto a la VCN13, se asumió la efectividad de la VCN7, tal y como se hace en el informe realizado por MSD para España (informe no publicado y proporcionado internamente por la industria).

Efectividad de la vacuna VCN13

Se asumió que las incidencias actuales observadas de la enfermedad incluyen la efectividad de la VCN13, ya que esta vacuna lleva años implantada en España para la vacunación de la población pediátrica. Por este motivo, no se aplicó un valor de efectividad de la VCN13 en la estrategia que incluye esta vacuna.

No obstante, sí se tuvo en cuenta la efectividad de esta vacuna para “deshacer” su efecto y estimar las incidencias en el escenario sin vacunación. Para ello, se utilizó el RR de padecer las enfermedades (por cualquier serotipo) estando vacunado frente a no haber sido vacunado (Tabla 9). Estos valores se obtuvieron directamente de la literatura, como en el caso de las NN, o se estimaron, como en los casos de la ENI o la OMA.

$$incidencia_{sin_vacuna} = \frac{incidencia_{con_vacuna}}{1 - (cobertura \times efectividad_{vacuna_actual})}$$

ENI

El RR de enfermar de ENI por cualquier serotipo relativo a la VCN13 se estimó aplicando la ecuación [1], adaptándola para la ENI, ya que Domínguez et al. (34) calcularon solo la efectividad para serotipos cubiertos (diferenciando entre el serotipo 3 y el resto). La distribución de casos por serotipos se puede consultar en la Tabla 10. Aquí también se asumió que el RR de sufrir la enfermedad por serotipos no cubiertos es de 1.

OMA

La efectividad de la vacuna VCN13 frente a esta enfermedad se dividió en dos: efectividad para los serotipos cubiertos por VCN7, que se asumió igual para la VCN13 para los serotipos comunes, y efectividad para los serotipos adicionalmente cubiertos por VCN13 respecto a la VCN7. Para estimar el RR de enfermar de OMA por cualquier serotipo,

para la VCN13, se partió de la fórmula [1] y se adaptó de la siguiente forma:

$$rrOMA_{ts} = (rrOMA_{scVCN7} \times cOMA_{scVCN7}) + (rrOMA_{sacVCN13} \times (cOMA_{scVCN13} - cOMA_{scVCN7})) + (rrOMA_{sncVCN13} \times (1 - cOMA_{scVCN13})) \quad [3]$$

En este caso, *sacVCN13* se refiere a serotipos adicionalmente cubiertos por la VCN13 respecto a la VCN7. Aquí también se asumió que el RR de sufrir la enfermedad por serotipos no cubiertos es de 1. El porcentaje de casos debidos a serotipos cubiertos se recoge en la Tabla 11.

Tabla 9. Riesgo relativo de padecer la enfermedad estando vacunado frente a no estar vacunado		
	Riesgo relativo	Fuente
ENI		
VCN13 (serotipo 3)	0.367	Domínguez et al.
VCN13 (serotipos cubiertos, sin serotipo 3)	0.021	Domínguez et al.
VCN13 (cualquier serotipo)	0.757	Estimado
VCN15 o VCN20 (= a VCN13) (serotipo 3)	0.367	Supuesto
VCN15 o VCN20 (= a VCN13) (serotipos cubiertos, sin serotipo 3)	0.021	Supuesto
NNH		
VCN13 (cualquier serotipo)	0.945	Huang et al.
VCN15/VCN20 (serotipos cubiertos)	0.808/0.873	Estimado
VCN15 o VCN20 (cualquier serotipo)	0.908	Huang et al.
NNA		
VCN13 (cualquier serotipo)	0.981	Huang et al.
VCN15/VCN20 (serotipos cubiertos)	0.935/0.957	Estimado
VCN15 o VCN20 (cualquier serotipo)	0.969	Huang et al.
OMA		
VCN7 (serotipos cubiertos)	0.430	Eskola et al.
VCN13 (serotipos cubiertos adicionales a la VCN7)	0.140	Pichichero et al.
VCN13 (cualquier serotipo)	0.789	Estimado
VCN15 o VCN20 (serotipos cubiertos adicionales a la VCN13)	0.430	Supuesto
ENI: enfermedad neumocócica invasiva; NNH: neumonía neumocócica hospitalizada; NNA: neumonía neumocócica ambulatoria Se asumió que el riesgo relativo de sufrir cualquier enfermedad por serotipos no cubiertos es de 1.		

Distribución de serotipos

ENI

Para calcular la distribución de serotipos entre los casos de ENI registrados, se ha usado como referencia el Boletín Epidemiológico Semanal de la Enfermedad neumocócica invasiva en España (37), que ofrece datos de 2022. De ahí se pudo extraer el porcentaje de casos debidos a serotipos cubiertos por cada vacuna (Tabla 10). Cabe destacar que se trata del número de casos según la situación actual, en la que la población diana se está vacunando con VCN13.

Tabla 10. Distribución de serotipos entre casos de ENI según vacuna, en población pediátrica menor de 5 años (estimación a partir de datos de España de 2022)			
Vacuna	Casos por serotipo 3 (%)	Casos por serotipos cubiertos - sin serotipo 3 (%)	Casos por serotipos no cubiertos (%)
<1 año			
VCN13	8 (14%)	9 (15.8%)	40 (70.2%)
VCN15	8 (14%)	15 (26.3%)	34 (59.6%)
VCN20	8 (14%)	29 (50.9%)	20 (35.1%)
1-4 años			
VCN13	41 (27.2%)	11 (7.3%)	99 (65.6%)
VCN15	41 (27.2%)	18 (11.9%)	92 (60.9%)
VCN20	41 (27.2%)	56 (37.1%)	54 (35.8%)
ENI: enfermedad neumocócica invasiva Fuente: Estimación propia a partir de Soler-Soneira et al. (37)			

NN y OMA

En el caso de las NN, el porcentaje de casos de NNH debidos a serotipos cubiertos se ha estimado a partir de los datos de Fernández-Delgado et al. (38). Estos se refieren a población adulta de entre 18 y 64 años en el periodo 2011-2019 en España, pero por falta de información para la población diana se han asumido estos valores. La distribución en el caso de la NNA se asumió igual a la de NNH (Tabla 11).

Respecto a la OMA (Tabla 11), los porcentajes se calcularon con datos de Wasserman et al. (39) para niños menores de 5 años en el periodo 2016-2018 en España. No se encontró información de porcentaje

de casos de OMA cubiertos por serotipos incluidos en la VCN7, por lo que se supuso el valor informado para la VCN10.

Tabla 11. Proporción de casos NNH, NNA y OMA debidos a serotipos cubiertos por cada vacuna, en población pediátrica menor de 5 años			
Vacuna	NNH	NNA	OMA
VCN7	NA	NA	11.2%
VCN13	NA	NA	28.3%
VCN15	48%	48%	35.1%
VCN20	72.5%	72.5%	59.3%

Para la neumonía neumocócica ambulatoria se asumen los mismos valores que para la hospitalizada.
NA: no aplica; NNA: neumonía neumocócica ambulatoria; NNH: neumonía neumocócica hospitalizada; OMA: otitis media aguda Fuente: Estimación propia a partir de Fernández-Delgado et al. (38) (NNH y NNA) y de Wasserman et al. (39) (OMA)

Cobertura de la vacunación

Se emplearon los datos cobertura de vacunación proporcionados por el Ministerio de Sanidad, que establecen que la cobertura de primovacunación de neumococo se sitúa en un 97.8% de niños y niñas pertenecientes a la cohorte de 2020. Dado que la cobertura de la dosis de refuerzo es similar a la cobertura de primovacunación, se asumió el mismo porcentaje para todas las dosis recomendadas. Los datos de cobertura en Navarra, a 31 de diciembre de 2022, confirman estos valores con un 97.4% de menores de 5 años vacunados.

Duración del efecto de la vacuna (desvanecimiento)

Aunque se conoce que la efectividad de la vacuna se desvanecerá con el tiempo, en el modelo no se contempló esta reducción dado que el horizonte temporal es de 5 años y durante este periodo la efectividad se mantiene constante.

Efecto indirecto de la vacunación entre niños

No se consideró la existencia de un efecto rebaño de la vacunación entre niños ya que la práctica totalidad de la población diana se encuentra vacunada (97.8%, según datos del Ministerio de Sanidad).

Costes

La Tabla 12 recoge los costes relativos a los estados de salud empleados en el modelo de población pediátrica. Los costes relativos a cada vacuna se pueden consultar en la Tabla 5.

Tabla 12. Costes unitarios relativos a los estados de salud en población pediátrica menor de 5 años					
Descripción		Valor (€ de 2023)	Error estándar/ Rango	Distribución de probabilidad	Fuente
Episodio ENI (por rango de edad)	<1	6683.70	5157.31	Gamma	RAE-CMBD: 2016-2021
	1-4	6363.98	3667.99		
Episodio ENI - Mortalidad (por rango de edad)	<1	12 525.03	6004.69	Gamma	RAE-CMBD: 2016-2021
	1-4	21 332.63	6378.49		
Episodio NNH (por rango de edad)	<1	3154.83	743.63	Gamma	RAE-CMBD: 2016-2021
	1-4	3316.43	797.44		
Episodio NNH - Mortalidad (por rango de edad)	<1	20 194.29	16 599.13	Gamma	RAE-CMBD: 2016-2021
	1-4	7965.07	4613.09		
Episodio NNA (por rango de edad)	<1	451.84	361.47 – 542.2	Uniforme	Rejas et al. (40)
	1-4	451.84	361.47 – 542.2		Supuesto (igual al rango de edad <1 año)
Episodio OMA (por rango de edad)	<1	76.38	61.1 – 91.66	Uniforme	Morano et al. (41)
	1-4	76.38	61.1 – 91.66		Supuesto (igual al rango de edad <1 año)
RAE-CMBD: Registro de Atención Especializada-Conjunto Mínimo Básico de Datos; ENI: enfermedad neumocócica invasiva; NNH: neumonía neumocócica hospitalizada; NNA: neumonía neumocócica ambulatoria					

Utilidades y desutilidades

Las utilidades de la población general española y las desutilidades asociadas a cada estado de salud se establecieron a partir de la literatura y bajo supuestos (Tabla 13).

En el caso de la ENI, la utilidad se refiere a la utilidad media calculada a partir de las utilidades reportadas para meningitis y bacteriemia (42).

Tabla 13. Utilidades y desutilidades para población pediátrica menor de 5 años			
	Valor (Error estándar)	Distribución de probabilidad	Fuente
Utilidad población general			
<1 año	0.979 (0.0979)	BETA	Valcárcel-Nazco et al. (43)
1-4 años	0.979 (0.0979)	BETA	Supuesto (igual a la utilidad de niños <1 año)
Desutilidades			
ENI	0.0155 (0.0016)	BETA	Díez-Domingo et al. (42)
NNH	0.006 (0.0006)		
NNA	0.004 (0.0004)		
OMA	0.005 (0.0005)		
ENI: enfermedad neumocócica invasiva; NNH: neumonía neumocócica hospitalizada; NNA: neumonía neumocócica ambulatoria; OMA: otitis media aguda			

III.2.2. Vacunación universal de la población inmunocompetente de 65 años o más

III.2.2.1. Población objeto de estudio y estrategias a comparar

La población objeto de estudio son personas mayores de 65 años inmunocompetentes (personas sanas y con enfermedades crónicas, excluyendo la inmunodepresión).

Basándonos en las recomendaciones y en las estrategias de vacunación aplicadas en la actualidad en España para esta población, se han realizados las siguientes comparaciones:

- **Situación actual de referencia** (vacunación con VNP23) frente a una **situación en la que se sustituya esta por la vacunación con VCN15 o VCN20**: VNP23 vs VCN15 y VNP23 vs VCN20.
- **Situación actual de referencia** (vacunación con VNP23) frente a una **situación en la que se añada la vacuna VCN15 o VCN20 como pauta secuencial**: VNP23 vs VCN15 + VNP23 y VNP23 vs VCN20 + VNP23.
- **Situación actual en algunas CC. AA.** (vacunación con VCN13) frente a una **situación en la que se sustituya esta por la pauta secuencial anterior**: VCN13 vs VCN15 + VNP23 y VCN13 vs VCN20 + VNP23 (Análisis de escenario, apartado III.2.4.1.).

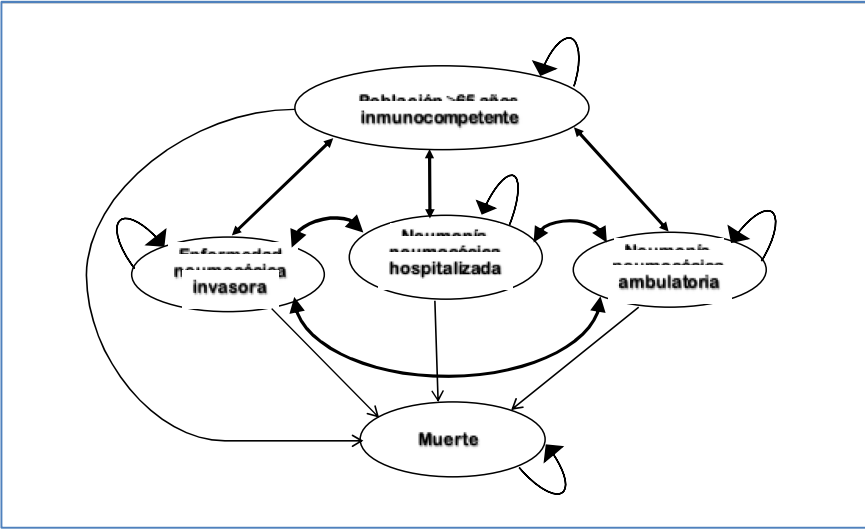
III.2.2.2. Modelo conceptual

Este modelo económico también es una adaptación del modelo diseñado para el informe de ETS sobre la vacunación contra el neumococo realizado en 2017 (3).

La Figura 3 muestra la estructura del modelo de Markov empleado en este estudio, que cuenta con ciclos anuales y un horizonte temporal que comprende toda la vida de la población (o hasta la muerte).

Se parte de una cohorte que representa la población mayor de 65 años inmunocompetente (personas sanas y con enfermedades crónicas), que evoluciona entre los diferentes estados de salud según probabilidades. En cada ciclo, esta población puede enfermar de ENI o de NN, tanto si requiere hospitalización (NNH) como si se trata de forma ambulatoria (NNA). Una vez enfermos, pueden recuperarse o sufrir un nuevo episodio de enfermedad. Además, desde cualquier estado, las personas pueden morir. La población que sufre ENI o NNH tiene un mayor riesgo de muerte debido a su enfermedad que la población general, mientras que suponemos que la probabilidad de morir de aquellos con NNA es la misma que la de la población general.

Figura 3. Modelo de Markov para población de 65 años o más inmunocompetente (personas sanas y con enfermedades crónicas)



III.2.2.3. Parametrización del modelo

Para este modelo económico también se han diseñado dos escenarios de incidencias de ENI, NNH y NNA de partida: uno que representa la situación actual de vacunación con VPN23, suponiendo que estas vienen determinadas únicamente por la aplicación de esta estrategia de vacunación. En la realidad, las incidencias actuales vienen determinadas por la administración tanto de la VNP23 como de la VCN13, dependiendo de las CC. AA. Sin embargo, no tenemos forma de saber cómo son las incidencias para la VCN13 y la VNP23 de forma independiente. En el otro escenario se hipotetiza una situación donde la población no ha sido vacunada.

Incidencias actuales (con vacunación con VNP23)

Al igual que para la población pediátrica, las incidencias de ENI y NNH fueron estimadas a partir del RAE-CMBD para 2022 y a partir de los datos de las hospitalizaciones para los mismos códigos de diagnósticos. No obstante, en este caso, estas se ajustaron por un porcentaje igual a un 30.5% (Tabla 14), que se refiere a la proporción de neumonías comunitarias adquiridas que se deben al *Streptococcus pneumoniae*, en personas de 65 o más años, que presentan un diagnóstico de diabetes,

EPOC, insuficiencia cardíaca crónica o asma, o sin condiciones crónicas (44). Debido a la falta de evidencia, se asumió este porcentaje para todos los diagnósticos que también pudieran derivarse de otras causas distintas a esta bacteria.

Tabla 14. Proporción de casos de ENI o NNH debidos a Streptococcus pneumoniae según código CIE-10, en población inmunocompetente de 65 años o más		
Código diagnóstico (CIE-10)	ENI	NNH
A40.3 - Sepsis debida a Streptococcus pneumoniae	100%	0%
B95.3 - Streptococcus pneumoniae como causa de enfermedades clasificadas bajo otro concepto	100%	0%
G00.1 - Meningitis neumocócica	100%	0%
J13 - Neumonía por Streptococcus pneumoniae	0% ¹	100%
J18 - Neumonía, microorganismo no especificado	0%	30.5% ²
J22 - Infección aguda del tracto respiratorio inferior, no especificada	0%	30.5% ²
J86.0 - Píotórax con fístula	30.5% ²	0%
K65.8 - Otras peritonitis	30.5% ²	0%
R78.81 - Bacteriemia	30.5% ²	0%
CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades; ENI: enfermedad neumocócica invasiva; NNH: neumonía neumocócica hospitalizada		
¹ En el caso base. En análisis de sensibilidad se considera que parte de estos casos corresponden a ENI.		
² Porcentaje procedente del estudio CAPA (44) para las neumonías comunitarias adquiridas. Se asume este valor para todos los diagnósticos que puedan deberse al Streptococcus pneumoniae o a otras causas distintas a esta bacteria.		

En el caso de las NNA, la incidencia se calculó al aplicar la ratio 1.51 (= 1712.5 (*nº de casos ambulatorios*)/1131.3 (*nº de casos hospitalizados*)) a los casos de NNH. Esta ratio se calculó a partir del estudio de Rejas et al. (40).

Debido a que los datos del RAE-CMBD se refieren a la población general y este modelo se centró únicamente en personas inmunocompetentes, las incidencias han sido ajustadas ponderando: 1) los casos de ENI y NNH por el porcentaje de casos hospitalizados de neumonías comunitarias adquiridas en los perfiles de riesgos bajo y moderado, del artículo de Rejas et al. (40), y 2) la población total de España por el porcentaje que corresponde a población inmunocompetente, basándonos en los datos de la población de Navarra provistos por el Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra, todo por grupos de edad.

La Tabla 15 muestra las incidencias obtenidas por 100 000 habitantes para esta población diana (personas de 65 o más años, excluyendo aquellas con inmunodepresión).

Tabla 15. Incidencia (casos/100 000 habitantes) de casos de ENI, NNH y NNA en población inmunocompetente de 65 años o más en España (2022). Situación actual con vacunación			
Edad	ENI	NNH	NNA
65-69 años	51.31	148.46	224.74
70-74 años	69.31	217.06	328.58
75-79 años	80.30	276.70	418.86
80-84 años	98.13	426.22	645.20
85-89 años	126.48	676.53	1024.11
90-94 años	148.45	991.01	1500.16
95-99 años	149.85	1149.14	1739.53
100 o más años	126.18	1198.91	1814.87
ENI: enfermedad neumocócica invasiva; NNA: neumonía neumocócica ambulatoria; NNH: neumonía neumocócica hospitalizada			
Fuente: Registro de Atención Especializada - Conjunto Mínimo Básico de Datos (RAE-CMBD)			

Mortalidad

El riesgo de muerte asociado a ENI o NNH (Tabla 16) se calculó de la misma forma que para la población pediátrica.

Estos datos tienen la limitación de que se refieren al conjunto de la población (inmunocompetente e inmunodeprimida) y no solo a la población diana, no pudiéndose realizar el ajuste anterior por falta de información al respecto.

Tabla 16. Riesgo de muerte de los afectados de ENI y NNH en población de 65 años o más en España (2022)		
Edad	ENI	NNH
65-69 años	10.75%	9.05%
70-74 años	12.90%	10.15%
75-79 años	12.02%	11.33%
80-84 años	13.59%	13.31%
85-89 años	14.66%	15.74%

Tabla 16. Riesgo de muerte de los afectados de ENI y NNH en población de 65 años o más en España (2022)

Edad	ENI	NNH
90-94 años	16.54%	18.59%
95-99 años	17.41%	22.61%
100 o más años	14.99%	30.02%

ENI: enfermedad neumocócica invasiva; NNH: neumonía neumocócica hospitalizada
Fuente: Registro de Atención Especializada - Conjunto Mínimo Básico de Datos (RAE-CMBD)

Se asumió que los afectados por NN tratados de forma ambulatoria no ven incrementada su probabilidad de muerte con respecto a la población general (datos procedentes del INE).

Efectividad de las vacunas

Efectividad de las vacunas conjugadas (VCN13, VCN15 y VCN20)

La efectividad de las vacunas VCN15 y VCN20 se asumió igual a la efectividad observada de la VCN13 (45), al no existir datos sobre efectividad de estas dos nuevas vacunas. Con la información aportada por Farrar et al. (45), se calculó el RR entre padecer la enfermedad (debido a los serotipos vacunales) habiendo sido vacunado frente a no haberlo sido (Tabla 17), que se aplicó en el modelo teniendo en cuenta los casos de la enfermedad debidos a serotipos cubiertos por cada vacuna.

Efectividad de la vacuna VNP23

Se asumió que las incidencias actuales observadas de la enfermedad reflejan ya la efectividad de la VNP23, debido al largo periodo de tiempo que lleva esta vacuna siendo utilizada en España en esta población diana. Por este motivo, no se aplicó un valor de efectividad de la VNP23 en la estrategia de vacunación con la vacuna polisacárida.

En el caso de las estrategias con pauta secuencial (VCN15 + VNP23 o VCN20 + VNP23) tampoco se aplicó la efectividad de la vacunación con VNP23, ya que se asume que la efectividad adicional de la vacuna VCN15 o VCN20 en pacientes vacunados con VNP23 es igual a la efectividad individual de estas dos vacunas conjugadas en pacientes no vacunados. Este supuesto se debió a la ausencia de investigaciones sobre la efectividad combinada de la pauta secuencial frente a la vacunación individual. Además, es consistente con la hipótesis anterior de que las incidencias actuales reflejan la efectividad de la VNP23.

No obstante, sí se tuvo en cuenta la efectividad de esta vacuna para “deshacer” su efecto y estimar las incidencias en el escenario sin vacunación, a partir del RR de padecer la enfermedad por cualquier serotipo (Tabla 17). Este valor se estimó utilizando la ecuación 1 para la ENI y la NNH. Para la NNA se asumió el mismo valor que para NNH. El RR de enfermar por serotipos cubiertos por la vacuna se calculó a partir del metaanálisis de Farrar et al. (45).

Tabla 17. Riesgo relativo de padecer la enfermedad estando vacunado frente a no estar vacunado, en población de 65 años o más				
Vacuna	ENI	NNH	NNA	Fuente
VCN13, VCN15 y VCN20 (serotipos incluidos)	0.25	0.55	0.55*	Estimados a partir de Farrar et al. (45)
VNP23 (serotipos incluidos)	0.55	0.82	0.82*	Estimados a partir de Farrar et al. (45)
VNP23 (cualquier serotipo, incluidos o no) **	0.68	0.88	0.88*	Estimados a partir de Farrar et al (45) y Soler-Soneira et al. (37) (ENI) o Fernández-Delgado et al. (38) (NNH)
ENI: enfermedad neumocócica invasiva; NNA: neumonía neumocócica ambulatoria; NNH: neumonía neumocócica hospitalizada				
* Asumimos mismo valor que para NNH. ** Asumimos mismo valor que VNP23 (serotipos incluidos)				

Distribución de serotipos

ENI

La distribución de serotipos entre los casos de ENI, en población de 65 años o más, también se obtuvo de Soler-Soneira et al. (37), que permitió calcular la proporción de casos debidos a serotipos cubiertos por cada vacuna en 2022 (Tabla 18), en la situación actual de vacunación con VNP23.

Tabla 18. Distribución de serotipos entre casos de ENI según vacuna, en población de 65 años o más (estimación a partir de datos de España de 2022)

Vacuna	Casos por serotipos cubiertos	Casos por serotipos no cubiertos	Proporción de casos por serotipos cubiertos
VCN13	284	624	31.3%
VCN15	334	574	36.8%
VCN20	588	320	64.8%
VNP23	637	271	70.2%

ENI: enfermedad neumocócica invasiva
Fuente: Estimación propia a partir de Soler- Soneira et al. (37)

NN

Respecto a las NNH, se han utilizados los datos de España para el periodo 2011-2019, procedentes de Fernández-Delgado et al. (38), asumiendo la misma distribución para los casos de NNA (Tabla 19).

Tabla 19. Distribución de serotipos entre casos de NNH según vacuna, en población de 65 años o más (estimación a partir de datos de España de 2011-2019)

Vacuna	Casos por serotipos cubiertos	Casos por serotipos no cubiertos	Proporción de casos por serotipos cubiertos
VCN13	209	342	37.9%
VCN15	245	306	44.5%
VCN20	338	213	61.3%
VNP23	355	196	64.4%

Para la neumonía neumocócica ambulatoria se asumen estos mismos valores.
Fuente: Estimación propia a partir de Fernández-Delgado et al. (38)

Cobertura de la vacunación

Los datos sobre la cobertura de vacunación en esta población diana proceden del Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra. Es esta comunidad autónoma, la cobertura se encontraba en un 66.68% de personas vacunadas, a 31 de diciembre de 2022.

Duración del efecto de la vacuna (desvanecimiento)

Se asumió que la efectividad de la vacuna presenta un desvanecimiento con el paso de los años. Al igual que en estudios previos, se estableció que la efectividad de las vacunas conjugadas se mantiene constante durante los cinco primeros años tras la administración. A partir de entonces, se aplicó una reducción anual de la efectividad del 5% entre los años 6-10, del 10% entre los años 11-15 y efectividad nula a partir del año 16.

Para la vacuna VPN23 se consideró el desvanecimiento a la hora de deshacer su efecto para estimar el escenario sin vacunación, suponiendo que la VNP23 tiene una efectividad constante en los 15 primeros años y nula a partir de este. Se asumió que este desvanecimiento está reflejado en las incidencias actuales (también para el caso de la VCN13).

Efecto indirecto de la vacunación en niños

En el caso base del modelo no se consideró la existencia de un efecto indirecto de la vacunación en niños sobre la incidencia en adultos, ya que no existe evidencia de cómo la vacunación con VCN15 y VCN20 en población infantil puede afectar a la enfermedad en adultos.

No obstante, se planteó un escenario donde este efecto indirecto sí tiene lugar, aunque con valores relativos a la VCN13, basándonos en el modelo de van Hoek et al. (46). Tal y como muestra la Tabla 20, tras un año de vacunación infantil, la incidencia de serotipos vacunales en adultos se reduciría a un 74,4%; llegando a un 3% a los 9 años. Suponemos que la vacunación con VCN15 o VCN20 se implementaría el mismo año tanto en niños como en personas inmunocompetentes de 65 años o más.

Tabla 20. Efecto indirecto de la vacunación infantil en la incidencia de serotipos vacunales en adultos	
Años desde la introducción de la vacunación infantil	Porcentaje de incidencia en adultos que se mantiene
0	100.00%
1	74.40%
2	53.96%
3	35.76%
4	18.20%

Tabla 20. Efecto indirecto de la vacunación infantil en la incidencia de serotipos vacunales en adultos

Años desde la introducción de la vacunación infantil	Porcentaje de incidencia en adultos que se mantiene
5	12.13%
6	7.13%
7	4.55%
8	3.10%
9	3.00%

Fuente: van Hoek et al. 2016 (46)

Costes

Los costes relativos a los estados de salud utilizados en el modelo de población inmunocompetente se pueden consultar en la Tabla 21, y los relativos a cada vacuna en la Tabla 5.

Tabla 21. Costes unitarios relativos a los estados de salud en población de 65 años o más

Descripción		Valor (€ de 2023)	Error estándar/ Rango	Distribución de probabilidad	Fuente
Episodio ENI (por rango de edad)	65-69	8418.48	4634.75	Gamma	RAE-CMBD: 2016-2021
	70-74	7813.30	4340.87		
	75-79	7113.08	3512.71		
	80-84	6484.08	2361.27		
	85-89	6204.20	1557.35		
	90-94	6156.60	1330.72		
	95-99	6102.06	1447.71		
	≥100	6497.77	2651.86		
Episodio ENI - Mortalidad (por rango de edad)	65-69	16 773.87	8174.93	Gamma	RAE-CMBD: 2016-2021
	70-74	14 051.67	5905.16		
	75-79	13 304.72	5681.33		
	80-84	10 630.10	5277.38		
	85-89	9120.20	2777.05		

Tabla 21. Costes unitarios relativos a los estados de salud en población de 65 años o más

Descripción		Valor (€ de 2023)	Error estándar/ Rango	Distribución de probabilidad	Fuente
	90-94	7795.05	1921.96		
	95-99	8112.30	1347.52		
	≥100	6101.01	1033.88		
Episodio NNH (por rango de edad)	65-69	4167.59	1293.75	Gamma	RAE-CMBD: 2016-2021
	70-74	4006.33	943.20		
	75-79	3956.91	1028.73		
	80-84	3768.66	598.87		
	85-89	3769.91	591.07		
	90-94	3731.35	560.59		
	95-99	3733.75	588.77		
	≥100	3661.47	593.54		
Episodio NNH - Mortalidad (por rango de edad)	65-69	8299.51	4368.25	Gamma	RAE-CMBD: 2016-2021
	70-74	6931.06	2844.05		
	75-79	6547.32	3344.19		
	80-84	4818.14	1230.43		
	85-89	4375.33	892.62		
	90-94	4177.97	759.90		
	95-99	4126.00	764.45		
	≥100	3925.84	780.83		
Episodio NNA (por rango de edad)	65-74	620.94	496.75 – 745.12	Uniforme	Rejas et al. (40)
	75-84	670.14	536.11 – 804.17		
	≥85	656.88	525.5 – 788.25		

RAE-CMBD: Registro de Atención Especializada-Conjunto Mínimo Básico de Datos; ENI: enfermedad neumocócica invasiva; NNA: neumonía neumocócica ambulatoria; NNH: neumonía neumocócica hospitalizada.

Utilidades y desutilidades

Para el cálculo de las utilidades de la población general española de 65 años o más se consultó la Encuesta Nacional de Salud de España (ENSE) de 2011-2012 (47), al ser la última encuesta en la que se utilizó el cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud EQ-5D-5L.

Aplicando el algoritmo de Ramos-Goñi et al. (48), para el cálculo de la tarifa española, a los datos recogidos con este instrumento de medición de la CVRS, se obtuvieron los valores de las utilidades por grupos de edad. Los valores de las utilidades y las desutilidades asociadas a cada estado de salud, extraídos estos últimos de la literatura, se muestran en la Tabla 22.

Tabla 22. Utilidades y desutilidades para población de 65 años o más			
	Valor (Error estándar)	Distribución de probabilidad	Fuente
Utilidad población general			
65-69 años	0.9609 (0.0038)	BETA	Estimado a partir de la ENSE 2011-12 (47) y Ramos-Goñi et al. (48)
70-74 años	0.9385 (0.007)		
75-79 años	0.9314 (0.0068)		
80-84 años	0.8818 (0.0133)		
85-89 años	0.8416 (0.0176)		
90-94 años	0.7299 (0.0383)		
95-99 años	0.7176 (0.0537)		
100 o más años	0.4537 (0.369)		
Desutilidades			
ENI	0.0709 (0.02)	PERT	Mangen et al. (49)
NNH	0.0709 (0.02)		Supuesto (igual a la desutilidad de la ENI)
NNA	0.0045 (0.0005)		Mangen et al. (49)
ENI: enfermedad neumocócica invasiva; NNA: neumonía neumocócica ambulatoria; NNH: neumonía neumocócica hospitalizada			

III.2.3. Vacunación universal de la población adulta inmunocomprometida

III.2.3.1. Población objeto de estudio y estrategias a comparar

La población objeto de estudio son personas adultas (de 18 años o más) inmunocomprometidas. Dada la complejidad de determinar el momento en el que se vacuna esta población, ya que las recomendaciones

establecen que la primera dosis se administre en el momento del diagnóstico, hemos supuesto que toda la cohorte se vacuna a los 18 años.

Basándonos en las recomendaciones y en las estrategias de vacunación aplicadas en la actualidad en España para esta población, se han realizado las siguientes comparaciones:

- **Situación actual de referencia** (vacunación con VCN13+VNP23) frente a **pautas secuenciales con la VCN15 o VCN20**:
 - VCN15+VNP23 vs VCN13+VNP23;
 - VCN20+VNP23 vs VCN13+VNP23.
- **Situación actual de referencia** (vacunación con VCN13+VNP23) frente a **pauta única con VCN15 o VCN20**:
 - VCN15 vs VCN13+VNP23;
 - VCN20 vs VCN13+VNP23.

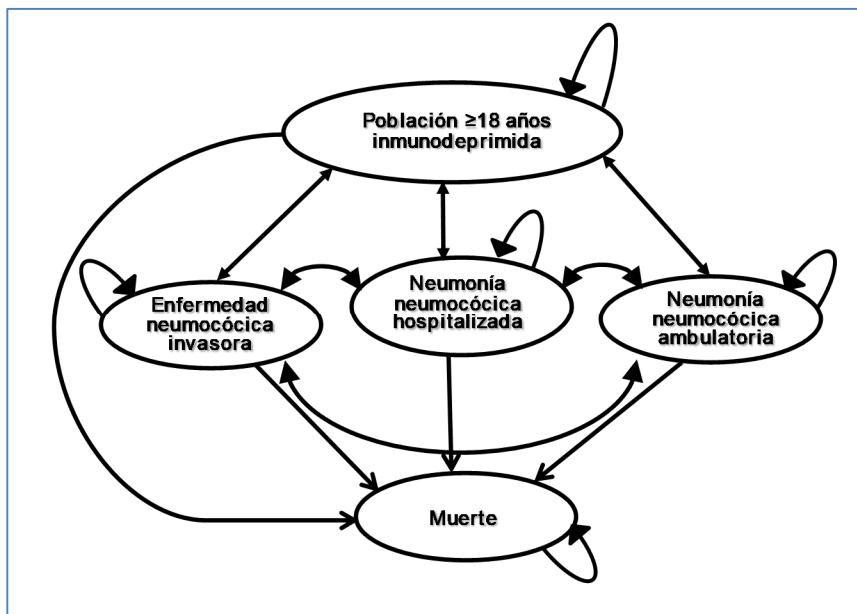
III.2.3.2. Modelo conceptual

Este modelo económico también es una adaptación del modelo diseñado para el informe de ETS sobre la vacunación contra el neumococo realizado en 2017 (3).

La Figura 4 muestra la estructura del modelo de Markov empleado en este estudio, que cuenta con ciclos anuales y un horizonte temporal que comprende toda la vida de la población (o hasta la muerte).

Se parte de una cohorte que representa la población adulta de 18 años o más inmunocomprometida, que evoluciona entre los diferentes estados de salud según probabilidades. En cada ciclo, esta población puede enfermar de ENI o de NN (NNH o NNA). Una vez enfermos, pueden recuperarse o sufrir un nuevo episodio de enfermedad. Además, desde cualquier estado, las personas pueden morir. La población que sufre ENI o NN hospitalizada tiene un mayor riesgo de muerte debido a su enfermedad que la población general, mientras que suponemos que la probabilidad de morir de aquellos con NN ambulatoria es la misma que la de la población general.

Figura 4. Modelo de Markov para población adulta (18 años o más) inmunocomprometida



III.2.3.3. Parametrización del modelo

Para este modelo económico también se han diseñado dos escenarios de incidencias de ENI, NNH y NNA de partida: uno que representa la situación actual de vacunación con VCN13+VPN23, y otro en el que se hipotetiza una situación donde la población solo ha sido vacunada con la VCN13. Este último escenario lo utilizamos cuando queremos comparar las pautas únicas con VCN15 o VCN20 con la estrategia actual (VCN13+VPN23), porque las nuevas vacunas conjugadas incluyen todos los serotipos cubiertos por la VCN13 y asumimos misma efectividad de las tres vacunas frente a estos serotipos comunes.

Incidencias actuales (con vacunación con VCN13+VNP23)

Ante la imposibilidad de calcular las incidencias de ENI y NNH a través del RAE-CMBD para esta población diana, estos valores se obtuvieron de Cantarero et al. (15). Para la ENI hemos considerado las incidencias de meningitis y de bacteriemia.

En el caso de las NNA, la incidencia se calculó al aplicar la ratio *nº de casos ambulatorios/nº de casos hospitalizados* a los casos de NNH. Esta ratio se calculó a partir del estudio de Rejas et al. (40), que ofrece datos para el grupo de alto riesgo y por grupos de edad.

La Tabla 23 muestra las incidencias obtenidas por 100 000 habitantes para esta población diana.

Tabla 23. Incidencia (casos/100 000 habitantes) de casos de ENI, NNH y NNA en población adulta inmunocomprometida en España. Situación actual con vacunación			
Edad	ENI	NNH	NNA
18-49 años	30.30	563.90	350.01
50-64 años	34.10	667.60	603.12
65-74 años	41.20	1334.40	1535.82
75-84 años	64.70	2964.40	2758.95
85 o más años	99.60	5587.20	5788.54
ENI: enfermedad neumocócica invasora; NNA: neumonía neumocócica ambulatoria; NNH: neumonía neumocócica hospitalizada Fuente: Las incidencias de ENI y NNH proceden de Cantarero et al. y las de NNA se estimaron a partir de Rejas et al. (40)			

Mortalidad

El riesgo de muerte asociado a ENI o NNH (Tabla 24) se calculó de la misma forma que para las poblaciones anteriores, y suponiendo, en este caso, un 28.98% para el ajuste de los diagnósticos. Este porcentaje fue estimado a partir de los datos de Torres et al. (44), para población de 18 años o más con neumonía previa o con fallo renal crónico.

Estos datos tienen la limitación de que se refieren al conjunto de la población (inmunocompetente e inmunodeprimida) y no solo a la población diana, no pudiéndose realizar el ajuste anterior por falta de información al respecto.

Tabla 24. Riesgo de muerte de los afectados de ENI y NNH en población adulta inmunocomprometida en España

Edad	ENI	NNH
18-19 años	4.30%	1.25%
20-24 años	4.30%	1.25%
25-29 años	3.08%	2.03%
30-34 años	2.93%	1.46%
35-39 años	4.08%	1.93%
40-44 años	7.06%	3.18%
45-49 años	6.53%	3.54%
50-54 años	9.19%	5.66%
55-59 años	9.69%	7.29%
60-64 años	10.75%	8.11%
65-69 años	10.75%	9.03%
70-74 años	12.92%	10.13%
75-79 años	12.01%	11.31%
80-84 años	13.62%	13.30%
85-89 años	14.70%	15.73%
90-94 años	16.63%	18.57%
95-99 años	17.47%	22.58%
100 o más años	15.16%	29.97%

ENI: enfermedad neumocócica invasora; NNH: neumonía neumocócica hospitalizada
Fuente: Registro de Atención Especializada - Conjunto Mínimo Básico de Datos (RAE-CMBD)

Se asumió que los afectados por NN tratados de forma ambulatoria no ven incrementada su probabilidad de muerte con respecto a la población general (datos procedentes del INE).

Efectividad de las vacunas

Efectividad de las vacunas conjugadas (VCN15 y VCN20)

La efectividad de las vacunas se asumió igual a la establecida para la población inmunocompetente de 65 años o más (Tabla 25).

En el caso de la comparación entre pautas secuenciales (VCN15/VCN20+VNP23 vs VCN13+VNP23), se aplica la efectividad de la

VCN15 o VCN20 a los serotipos cubiertos adicionalmente por cada una, respecto a la VCN13, partiendo del escenario de incidencias actuales.

Por su parte, para comparar las pautas únicas (VCN15 o VCN20) frente a la pauta secuencial actual (VCN13+VNP23) se parte del escenario hipotético (población vacunada únicamente con VCN13). A partir de estas incidencias, se aplica la efectividad tal y como se explica en el párrafo anterior.

Efectividad de la vacuna VCN13+VNP23

No se dispone de la efectividad para la pauta secuencial. No obstante, al igual que en las otras poblaciones diana, se asumió que las incidencias actuales observadas de la enfermedad reflejan ya la efectividad de la estrategia recomendada (VCN13+VNP23), debido al largo periodo de tiempo que lleva esta vacuna siendo utilizada en España en esta población diana.

Para estimar las incidencias en el escenario hipotético solo “deshacemos” el efecto de la vacuna VNP23, ya que las vacunas conjugadas, evaluadas en este modelo, cubren serotipos comunes a la VCN13, a los que se les aplica la misma efectividad con las tres vacunas. A partir de estas incidencias hipotéticas, se aplica la efectividad tal y como se explica en el apartado anterior. Se aplican la misma metodología de cálculo que para la población de 65 años o más, pero teniendo en cuenta la población desde los 18 años.

Tabla 25. Riesgo relativo de padecer la enfermedad estando vacunado frente a no estar vacunado, en población inmunodeprimida de 18 años o más				
Vacuna	ENI	NNH	NNA	Fuente
VCN13, VCN15 y VCN20 (serotipos incluidos)	0.25	0.55	0.55*	Estimados a partir de Farrar 2023 (45)
VNP23 (serotipos incluidos)	0.55	0.82	0.82*	Estimados a partir de Farrar 2023 (45)
VNP23 (cualquier serotipo, incluidos o no)	0.654	0.876	0.876*	Estimado
ENI: enfermedad neumocócica invasora; NNA: neumonía neumocócica ambulatoria; NNH: neumonía neumocócica hospitalizada				
* Asumimos mismo valor que para NNH.				

Distribución de serotipos

ENI

La distribución de serotipos entre los casos de ENI, en población de 18 años o más, se obtuvo de Soler-Soneira et al. con datos de España de 2022 (37) (Tabla 26). Se asume el valor de la población de 15 años o más, ya que es el rango de edad que se puede extraer del estudio.

Tabla 26. Distribución de serotipos entre casos de ENI según vacuna, en población de 18 años o más (estimación a partir de datos de España de 2022)			
Vacuna	Casos por serotipos cubiertos	Casos por serotipos no cubiertos	Proporción de casos por serotipos cubiertos
VCN13+VNP23	1331	395	77.1%
VCN15*	93	-	5.1%
VCN20*	692	-	28.6%
VNP23	1328	398	76.9%
ENI: enfermedad neumocócica invasora *En estos casos, los valores se refieren a los serotipos cubiertos adicionalmente respecto a la VCN13 Fuente: Estimación propia a partir de Soler- Soneira et al. (37)			

NN

Respecto a las NNH, se han utilizados los datos de España para el periodo 2011-2019, procedentes de Fernández-Delgado et al. (38), asumiendo la misma distribución para los casos de NNA (Tabla 27).

Tabla 27. Distribución de serotipos entre casos de NNH según vacuna, en población de 18 años o más (estimación a partir de datos de España de 2011-2019)			
Vacuna	Casos por serotipos cubiertos	Casos por serotipos no cubiertos	Proporción de casos por serotipos cubiertos
VCN13+VNP23	612	270	69.4%
VCN15*	55	-	5.9%
VCN20*	229	-	20.6%
VNP23	609	273	69%
Para la neumonía neumocócica ambulatoria se asumen estos mismos valores. *En estos casos, los valores se refieren a los serotipos cubiertos adicionalmente respecto a la VCN13 Fuente: Estimación propia a partir de Fernández-Delgado et al. (38)			

Cobertura de la vacunación

Los datos sobre la cobertura de vacunación en esta población diana proceden del Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra. Es esta comunidad autónoma, la cobertura se encontraba en un 44.97% de personas vacunadas, a 31 de diciembre de 2022.

Duración del efecto de la vacuna (desvanecimiento)

Se aplicó el mismo desvanecimiento asumido para la población inmunocompetente de 65 años o más (ver el apartado III.2.2.3.).

Efecto indirecto de la vacunación en niños

En el caso base del modelo no se consideró la existencia de un efecto indirecto de la vacunación en niños sobre la incidencia en adultos inmunodeprimidos, ya que no existe evidencia de cómo la vacunación con VCN15 y VCN20 en población infantil puede afectar a la enfermedad en estos adultos. No obstante, en el análisis de escenarios se evaluó esta posibilidad, aplicando los valores establecidos para la población inmunocompetente de 65 años o más (ver el apartado III.2.2.3.).

Costes

Los costes relativos a los estados de salud utilizados en el modelo de población inmunocomprometida se pueden consultar en la Tabla 28, y los relativos a cada vacuna en la Tabla 5.

Tabla 28. Costes unitarios relativos a los estados de salud en población de 18 años o más				
Descripción		Valor (€ de 2023)	Error estándar/ Rango	Distribución de probabilidad
Episodio ENI (por rango de edad)	18-19	7114.33	3542.76	Gamma
	20-24	7114.33	3542.76	
	25-29	6747.97	2753.80	
	30-34	8620.83	7981.10	
	35-39	7331.81	4567.78	
	40-44	9096.92	5194.83	
	45-49	9167.50	5065.60	
	50-54	9421.44	6517.39	
				Supuesto (igual a 20-24 años)
				RAE-CMBD: 2016-2021

Tabla 28. Costes unitarios relativos a los estados de salud en población de 18 años o más

Descripción		Valor (€ de 2023)	Error estándar/ Rango	Distribución de probabilidad	Fuente
	55-59	8625.39	5377.81		
	60-64	9100.54	4276.01		
	65-69	8489.68	4675.46		
	70-74	7875.72	4395.29		
	75-79	7155.93	3560.69		
	80-84	6514.52	2393.45		
	85-89	6222.88	1568.72		
	90-94	6171.28	1337.40		
	95-99	6114.86	1454.65		
	≥100	6519.55	2651.22		
Episodio ENI - Mortalidad (por rango de edad)	18-19	14 406.49	8137.78	Gamma	Supuesto (igual a 20-24 años) RAE-CMBD: 2016-2021
	20-24	14 406.49	8137.78		
	25-29	22 662.58	15 510.46		
	30-34	14 728.83	8671.67		
	35-39	24 085.81	9169.48		
	40-44	19 167.44	12 181.64		
	45-49	15 775.86	9181.35		
	50-54	17 324.56	11 548.31		
	55-59	14 712.21	9238.11		
	60-64	15 840.18	6934.45		
	65-69	16 825.62	8189.15		
	70-74	14 104.04	5899.00		
	75-79	13 352.23	5671.44		
	80-84	10 646.53	5246.70		
	85-89	9125.27	2778.95		
	90-94	7801.49	1923.53		
	95-99	8111.57	1345.70		
	≥100	6107.54	1031.88		
Episodio NNH (por rango de edad)	18-19	3564.68	525.09	Gamma	Supuesto (igual a 20-24 años) RAE-CMBD: 2016-2021
	20-24	3564.68	525.09		
	25-29	3466.35	970.55		
	30-34	3576.01	1346.18		
	35-39	3534.62	714.24		
	40-44	3885.62	1563.33		
	45-49	4075.57	1280.07		
	50-54	4306.25	1687.61		
	55-59	4269.18	1653.67		
	60-64	4235.53	1177.75		
	65-69	4186.79	1302.85		
	70-74	4022.50	947.96		
	75-79	3971.36	1037.84		
	80-84	3779.71	601.26		

Tabla 28. Costes unitarios relativos a los estados de salud en población de 18 años o más

Descripción		Valor (€ de 2023)	Error estándar/ Rango	Distribución de probabilidad	Fuente
	85-89	3780.46	593.48		
	90-94	3741.00	563.08		
	95-99	3744.26	592.17		
	≥100	3669.01	596.37		
Episodio NNH - Mortalidad (por rango de edad)	18-19	4405.89	1365.11	Gamma	Supuesto (igual a 20-24 años)
	20-24	4405.89	1365.11		RAE-CMBD: 2016-2021
	25-29	26 931.28	28 227.43		
	30-34	7131.68	5072.60		
	35-39	11252.64	9385.73		
	40-44	9917.78	5962.87		
	45-49	10752.93	7033.88		
	50-54	11247.20	7150.96		
	55-59	8832.24	3983.50		
	60-64	9592.51	4768.39		
	65-69	8395.08	4379.99		
	70-74	6997.47	2847.46		
	75-79	6618.67	3364.54		
	80-84	4846.31	1236.22		
	85-89	4393.97	898.25		
	90-94	4193.41	763.62		
	95-99	4141.01	769.19		
	≥100	3937.95	789.25		
Episodio NNA (por rango de edad)	18-49	715.41	572.33 - 858.49	Uniforme	Rejas et al. (40)
	50-64	782.73	626.18 - 939.27		
	65-74	798.70	638.96 - 958.44		
	75-84	897.97	718.37 - 1077.56		
	≥85	795.28	636.22 - 954.33		

RAE-CMBD: Registro de Atención Especializada-Conjunto Mínimo Básico de Datos; ENI: enfermedad neumocócica invasora; NNA: neumonía neumocócica ambulatoria; NNH: neumonía neumocócica hospitalizada

Utilidades y desutilidades

Las utilidades de la población general se estimaron de la misma forma que para la población inmunocompetente de 65 años o más (ver apartado III.2.2.3.). Se han escogido las utilidades de la población que reportó enfermedades de largo plazo en la ENSE. Los valores de las utilidades y las desutilidades asociadas a cada estado de salud, extraídos estos últimos de la literatura, se muestran en la Tabla 29.

Tabla 29. Utilidades y desutilidades para población inmunocomprometida de 18 años o más

	Valor (Error estándar)	Distribución de probabilidad	Fuente
Utilidad población general			
18-19 años	0.9821 (0.0058)	BETA	Estimado a partir de la ENSE 2011-12 (47) y Ramos-Goñi et al. (48)
20-24 años	0.9427 (0.0098)		
25-29 años	0.9526 (0.0073)		
30-34 años	0.9459 (0.0055)		
35-39 años	0.9261 (0.0062)		
40-44 años	0.9072 (0.0064)		
45-49 años	0.8995 (0.0059)		
50-54 años	0.8771 (0.0062)		
55-59 años	0.8474 (0.0072)		
60-64 años	0.8606 (0.0064)		
65-69 años	0.8519 (0.0064)		
70-74 años	0.8115 (0.0078)		
75-79 años	0.7876 (0.0073)		
80-84 años	0.7165 (0.0095)		
85-89 años	0.6207 (0.0155)		
90-94 años	0.5542 (0.0277)		
95-99 años	0.4968 (0.0532)		
100 o más años	0.5244 (0.175)		
Desutilidades			
ENI	0.0709 (0.02)	PERT	Mangen et al. (49)
NNH	0.0709 (0.02)		Supuesto (igual a la desutilidad de la ENI)
NNA	0.0045 (0.0005)		Mangen et al. (49)
ENI: enfermedad neumocócica invasora; NNA: neumonía neumocócica ambulatoria; NNH: neumonía neumocócica hospitalizada			

III.2.4. Análisis de sensibilidad

Los parámetros utilizados en estos modelos se obtuvieron de fuentes de información diversas y en algunos casos fue necesaria la utilización de supuestos. Esta forma de proceder da lugar a que exista incertidumbre sobre el valor exacto de cada parámetro y que esto afecte, a su vez, a la incertidumbre final del resultado. Para cuantificar esta incertidumbre sobre los resultados de los modelos, se aplicó un análisis multivariante y probabilístico mediante simulación de Monte Carlo de 2º orden (50). Para

realizar este tipo de análisis, se asigna una distribución de probabilidad a cada uno de los parámetros sobre los que exista incertidumbre. Las distribuciones de probabilidad usadas dependen del comportamiento del parámetro que se esté modelando. En las tablas de descripción de los parámetros se pueden consultar los valores de las distribuciones empleadas. Se realizaron 1000 simulaciones de Monte Carlo de 2º orden. De cada simulación se obtuvieron los resultados de coste-efectividad de la vacunación neumocócica con VCN15 o VCN20. Los pares de soluciones obtenidos se representaron gráficamente en el plano de coste-efectividad incremental.

Posteriormente, se calcularon las curvas de aceptabilidad para estimar las probabilidades de que la sustitución de la estrategia de vacunación actual por una nueva sea coste-efectiva para una determinada disponibilidad a pagar.

Además, se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos en los que se variaron los parámetros relacionados con las incidencias de las enfermedades atribuibles, el precio y la efectividad de las vacunas con el objetivo de valorar las variaciones en las RCEI del caso base al modificar diferentes parámetros relevantes para esta evaluación económica.

Por último, se evaluará el impacto sobre los resultados de considerar una efectividad nula de las nuevas vacunas conjugadas frente a la ENI y NNH debidas al serotipo 3, dada la incertidumbre actual existente respecto al grado de protección que tienen las vacunas frente a este serotipo. Dado el diseño del modelo para la población adulta inmunodeprimida, este análisis no podrá realizarse.

III.2.4.1. Análisis de escenario: vacunación actual con VCN13 en población inmunocompetente de 65 años o más

Dado que algunas CC. AA. actualmente están vacunando a las personas de 65 años o más con la VCN13, en lugar de con la VNP23, como se recomienda, se ha desarrollado un análisis donde se compararon las estrategias con las nuevas vacunas conjugadas frente a la vacunación con VCN13.

Para este escenario se ha partido de las incidencias actuales, suponiendo que estas están condicionadas por la aplicación y efectividad únicamente de la VCN13. Como ya se comentaba en el apartado III.2.2.3, esto en la realidad no es así, pero desconocemos las incidencias relativas a cada vacuna.

La efectividad de las nuevas vacunas conjugadas se ha aplicado de la siguiente forma:

- **Estrategias de vacunación en solitario (VCN15 o VCN20):** se aplicó la efectividad de la VCN15 o VCN20 a los serotipos cubiertos adicionalmente por cada una, respecto a la VCN13, partiendo del escenario de incidencias actuales.
- **Estrategias de vacunación en forma secuencial (VCN15 o VCN20+VNP23):** partiendo igualmente del escenario de incidencias actuales, se aplicó la efectividad de la VCN15 o VCN20 a los serotipos cubiertos adicionalmente por cada una, respecto a la VCN13, y, además, la efectividad de la VNP23 a todos los serotipos que cubre esta. Aunque esto pueda resultar en una sobreestimación de la efectividad de estas estrategias, no disponemos de la efectividad de las pautas secuenciales. Como alternativa, hemos rebajado la efectividad de estas estrategias considerando únicamente la efectividad de las nuevas vacunas conjugadas. Esto es, aunque se considera el coste de la VCN15/20 y de la VNP23, no se ha aplicado la efectividad de esta última.

El resto de los parámetros utilizados en este análisis se pueden consultar en el apartado III.2.2.

III.2.5. Análisis de impacto presupuestario

Partiendo de los casos base del análisis de coste-efectividad, se realizó un análisis de impacto presupuestario, independiente para cada población diana, para informar del coste que supondría la sustitución de las estrategias de vacunación administradas actualmente por las nuevas vacunas conjugadas.

A diferencia del análisis de coste-efectividad que tiene en cuenta tanto los costes como los beneficios en salud incrementales del individuo medio para un horizonte temporal que abarca la esperanza de vida de los individuos, el análisis de impacto presupuestario desglosa año a año los resultados, considerando únicamente los costes incrementales y aplicándolos al conjunto de la población que se beneficia de la intervención. En este tipo de análisis no se aplica ningún descuento a los costes ni se tienen en cuenta las mejoras en la calidad de vida.

El análisis de impacto presupuestario se realizó con un horizonte temporal de 5 años (de 2023 a 2027), calculando el impacto neto entre las distintas estrategias comparadas.

Se emplearon las proyecciones de población, correspondientes a cada población diana, a nivel nacional, de acuerdo con los datos publicados por el INE (51).

III.3. Aspectos éticos, legales, organizacionales, sociales y ambientales

La evaluación de los aspectos éticos, legales, organizacionales, sociales y ambientales específicos relativos a la tecnología se incluye en las definiciones recientes de ETS (52). El análisis de dichos dominios se realizó aplicando el algoritmo para la evaluación de los aspectos éticos, legales, organizacionales, sociales y ambientales específicos relativos a la tecnología (Anexo 2). El algoritmo se basa en una definición del alcance teniendo en cuenta si existen incertidumbres relevantes para la toma de decisiones sobre estos aspectos y permite explorar y conceptualizar el contexto de la intervención. Se entiende por incertidumbre relevante cuando se identifican con claridad preguntas de investigación específicas para la tecnología evaluada que deberían ser respondidas para evaluar adecuadamente los aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales, organizacionales y ambientales específicos relativos a las tecnologías sanitarias, teniendo en cuenta las influencias del contexto del Sistema Nacional de Salud. Un enfoque pertinente para la evaluación de las tecnologías sanitarias es entender el contexto como relacional, dinámico y que emerge con el tiempo en múltiples niveles diferentes del sistema más amplio, en lugar de tratarse como un entorno externo en el cual se introduce una intervención.

Para esta definición del alcance se ha realizado un proceso exploratorio hermenéutico, es decir implicando una iteración interpretativa. Este enfoque es congruente con el carácter no directivo y flexible de la revisión de alcance que permite ampliar la obtención de fuentes de información a medida que se avanza en el conocimiento de la intervención a evaluar y de las preguntas de investigación iniciales. En primer lugar, se ha realizado una serie de búsquedas manuales adoptando categorías analíticas del marco evaluativo del Core Model 3.0. de EUnetHTA (53), del marco GRADE Evidence to Decision (EtD) para la toma de decisiones sobre sistemas sanitarios y salud pública y del marco “VALues In Doing Assessments of healthcare TEchnologies” (VALIDATE) (54). La búsqueda se llevó a cabo en Google, Google Scholar y Pubmed utilizando diferentes combinaciones de las palabras clave y sus derivaciones combinando diferentes palabras de la estrategia de búsqueda llevada a cabo para la parte de efectividad con los términos de

búsqueda propios de los aspectos evaluados en esa sección: *ethics, acceptability, patient issues, organization, barriers, facilitators, implementation, equity, ageism, qualitative, interview, sustainability*.

III.4. Necesidades de investigación e identificación de medidas de resultado estándares

Este apartado tiene como objetivo:

- 1) identificar las necesidades de investigación actuales, es decir, las áreas de incertidumbre que requieren de más investigación por no disponer de evidencia científica y;
- 2) identificar las medidas de resultado consideradas como estándares o necesarias para medir de manera adecuada el efecto de una intervención y facilitar la comparación entre estudios.

En concreto, para este informe, se han buscado las necesidades de investigación y las medidas de resultado relacionadas con el coste-efectividad de la vacunación universal frente a EN con las nuevas vacunas conjugadas frente a 15 y 20 serotipos. Para llevar a cabo estos objetivos se realizaron las siguientes fases:

a) Análisis de las necesidades de investigación identificadas en las RS realizadas para el presente informe

A lo largo del proceso de evaluación de coste-efectividad y de los aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales, organizacionales y ambientales, se identificaron las áreas de incertidumbre que requieren de más investigación.

b) Revisión de los estudios específicos sobre necesidades de investigación y medidas de resultado estándares

Se realizó una revisión de los estudios identificados en la base de datos James Lind Alliance (JLA) que incluye estudios específicos sobre necesidades de investigación. Para identificar las medidas de resultados estándares se acudió a las bases de datos específicas: a) Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET) y b) International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) Standards Sets.

La consulta a las fuentes específicas de información JLA, COMET y ICHOM se realizó utilizando los términos de búsqueda “pneumococcal vaccine”, “15-valent”, “20-valent”, “conjugate”, “streptococcus pneumoniae”, “pneumococcus”, “vaccine”, “vaccination”.

Tabla 30. Bases de datos bibliográficas consultadas. Necesidades de investigación		
Base de datos	Dirección/web de acceso	Período de búsqueda
JLA	http://www.jla.nihr.ac.uk/	12/05/2023
COMET	http://www.comet-initiative.org/	12/05/2023
ICHOM	https://www.ichom.org/	12/05/2023

III.4.1. Alcance de la revisión

La revisión se centró en identificar las necesidades de investigación actuales desde el punto de vista de los agentes implicados (pacientes/familiares, profesionales sanitarios, investigadores y gestores sanitarios) e identificar medidas de resultados estándares, sobre la vacunación en general, ya que no se encontraron estudios específicos sobre la vacunación universal frente a EN con las nuevas vacunas conjugadas frente a 15 y 20 serotipos.

III.4.2. Criterios de selección de estudios

Se incluirán estudios, tanto primarios como secundarios, que cubriesen específicamente aspectos relacionados con las necesidades de investigación referentes a la población, intervención y comparación mencionada. Se excluirán resúmenes de congresos, estudios en animales o estudios in vitro. Se incluirán documentos en español e inglés y se excluirán otros idiomas.

III.4.3. Proceso de selección de estudios, extracción de datos y síntesis de los hallazgos

La selección de estudios y extracción de datos fue realizada por una revisora a partir de la lectura de los títulos y resúmenes en primer lugar y, posteriormente, del texto completo de los estudios localizado a través de

la búsqueda de la literatura. Las dudas se consultaron con una segunda revisora.

Se realizó una síntesis narrativa de los principales hallazgos encontrados y se realizó una breve descripción de las características de los estudios (autor principal, año, objetivo, diseño y población).

III.5. Participación de grupos de interés

III.5.1. Participación de pacientes

La implicación de personas afectadas por la tecnología a evaluar se planteó desde el inicio del proceso de evaluación con el objetivo de que pudieran realizar aportaciones sobre los aspectos relevantes para ellos. Se hizo una llamada a la participación a las grandes federaciones que reúnen a la mayoría de las asociaciones de pacientes. Concretamente a la Plataforma de Pacientes y al Foro Español de Pacientes. Además, se contactó con asociaciones de pacientes relacionadas directamente con la tecnología a evaluar o el problema de salud, como la Asociación de Apoyo e Información a Familiares y Pacientes con Neumonía (NEUMOAI), que respondió a nuestra solicitud y designó representante que fue incluida como colaboradora en el equipo de trabajo.

III.5.2. Participación de profesionales sanitarios

Complementariamente, se difundió el propósito de realizar este informe entre las sociedades científicas cuya actividad profesional tuviera relación con la tecnología a evaluar o el problema de salud. Los responsables de la elaboración de este informe invitaron a participar a las siguientes sociedades científicas profesionales:

- Sociedad Española de Epidemiología (SEE)*
- Asociación Española de Vacunología*
- Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)*
- Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)*
- Asociación Nacional de Enfermería y Vacunas (ANENVAC)*
- Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)
- Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)*

- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP)*
- Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública y Gestión Sanitaria (SEMPSPGS)
- Sociedad Española de Virología (SEV)
- Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP)*
- Sociedad Científica Española de Enfermería (SCELE)
- Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)*
- Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP)
- Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP)*
- Sociedad Española de microbiología. Grupo Especializado de Biología de los Microorganismos Patógenos (GEBMP) Unidad de Neumococos. Laboratorio de Referencia e Investigación en Enfermedades Bacterianas Prevenibles por Vacunas. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III (Madrid)*
- Asociación de Economía de la Salud (AES)
- Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria – SESPAS

Se recibieron respuestas favorables a participar por aquellas sociedades marcadas con un asterisco.

Adicionalmente, mediante una revisión informal de publicaciones científicas indexadas relacionadas con el tema, se buscó a expertos en el problema de salud y/o la tecnología a evaluar en nuestro país para invitarles a participar en la elaboración del informe.

Tanto los profesionales propuestos por las distintas sociedades científicas como los localizados con trayectoria científica en el área fueron incluidos como expertos colaboradores en el equipo de trabajo y se les invitó a revisar el protocolo, a aportar información adicional y, finalmente, a revisar el informe antes de su publicación.

III.5.3. Participación de la industria

La comunicación de la realización de este informe también se difundió hacia la industria, contactando directamente con las industrias farmacéuticas comercializadoras de las nuevas vacunas conjugadas frente a neumococo en España: Pfizer y MSD. En los estadios iniciales del proceso evaluativo, las empresas pudieron realizar una comprobación de datos del protocolo y aportar información adicional de interés.

Posteriormente, pudieron realizar la revisión del informe final y efectuar alegaciones.

III.6. Estimación fecha de actualización del informe

En el marco actual del funcionamiento de RedETS, la fecha de actualización de cada informe de ETS se establece ocasionalmente y de forma individualizada a partir de la valoración conjunta entre las agencias evaluadoras, que proponen una fecha razonable de forma procedimentalmente no establecida aún; y la Secretaría de RedETS, que señala el grado de necesidad/prioridad política. Este informe de RedETS propone una posible fecha de actualización, a partir de la consideración de criterios específicos; lo que permite una aproximación transparente y reproducible. Este ejercicio es especialmente relevante cuando, haciendo uso de la terminología GRADE, las conclusiones no permiten elaborar una recomendación, por requerirse de investigación adicional (recomendación para el uso únicamente en investigación); o la recomendación propuesta no es fuerte, independientemente de que su sentido sea favorable o desfavorable.

Los criterios concretos que, en este informe, serán utilizados por el equipo evaluador para proponer una fecha de actualización pertinente, incluyen el ritmo de publicaciones observado durante los últimos años del período revisado y las fechas de publicación anunciadas por los posibles estudios en curso (Anexo 3). Otros criterios complementarios, más difícilmente predecibles, y que quedan fuera del ámbito de actuaciones del evaluador, incluyen:

- 1) los cambios en los precios de las tecnologías o en los costes operativos, a propósito de cambios organizativos mediados por las TICs o por la reorganización funcional, que obligarían a actualizar tanto el análisis coste-efectividad, como los impactos presupuestario y organizativo;

- 2) cambios en la situación epidemiológica, expresados por las variaciones en la incidencia y el reemplazo de serotipos como consecuencia de la vacunación, que impactarían en los beneficios de la vacunación y los costes tanto por incrementar el número de usuarios como la utilización más intensa de los recursos sanitarios;

- 3) los posibles cambios en las indicaciones clínicas.

IV. Resultados

IV.1. Revisión sistemática del coste-efectividad

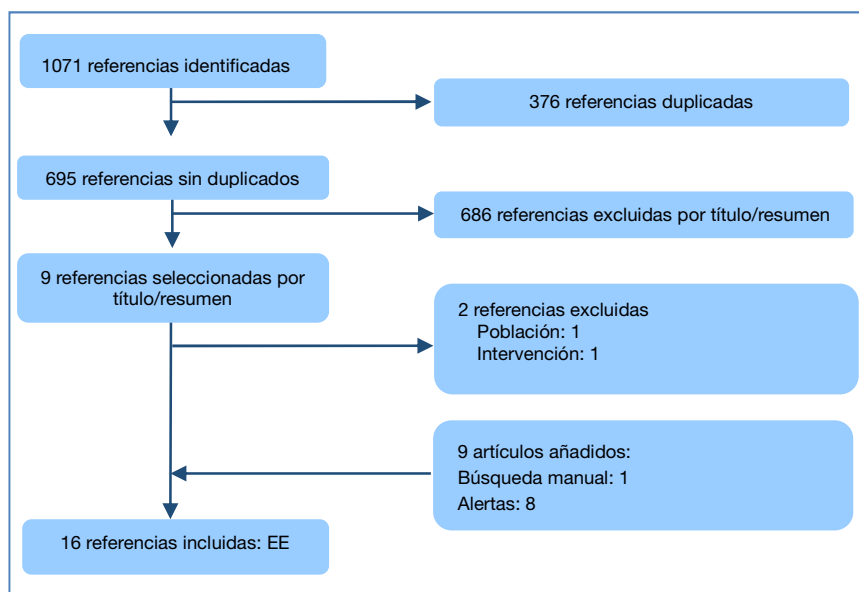
IV.1.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda en las bases de datos electrónicas identificó 695 referencias una vez eliminados duplicados Tabla 31.

Tabla 31. Resultados de la búsqueda bibliográfica				
Base de datos	Plataforma de acceso	Periodo buscado	Fecha de acceso	Nº de resultados
MEDLINE	Ovid	2020-2023	15/03/2023	374
EMBASE	Elsevier	2020-2023	16/03/2023	579
CINAHL	EBSCOhost	2020-2023	20/03/2023	107
CDSR	Wiley / Cochrane Library	2020-2023	16/03/2023	11
TOTAL				1071
Duplicados detectados por software				368
Duplicados detectados manualmente				8
TOTAL sin duplicados				695

La Figura 5 muestra el proceso de selección de estudios. A partir de la lectura de títulos y resúmenes se seleccionaron nueve referencias para su lectura a texto completo. De estos nueve estudios, dos fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión referentes a la población y a la intervención (véase Anexo 4). La revisión manual permitió identificar una evaluación económica y el sistema de alertas permitió identificar 8 más.

Figura 5. Proceso de selección de estudios



IV.1.2. Características de los estudios incluidos

IV.1.2.1. Vacunación universal de la población pediátrica

De los seis estudios que abordaron la vacunación en población pediátrica, cuatro evaluaron la VCN15 frente a la VCN13, de los que tres fueron financiados por el fabricante de la nueva vacuna evaluada y solo un estudio no declaró conflicto de interés (55). Dos estudios evaluaron la VCN20, ambos financiados por el fabricante de esta vacuna. Uno de ellos la evaluó frente a la VCN15 y la VCN13, y el otro solo frente a la VCN15. Todos los estudios consideraron una pauta de tres dosis para la serie primaria y una de refuerzo, salvo el estudio para España que consideró la pauta 2+1 y el estudio para Reino Unido, que consideró las pautas 1+1 y 2+1. Todas estas evaluaciones se realizaron en países desarrollados (tres en países europeos, dos en EEUU y uno en Japón).

Los tres estudios realizados por el fabricante de la VCN15 (MSD) utilizaron el mismo modelo de decisión tipo Markov con ciclos anuales. El estudio sin conflicto de interés utilizó un modelo probabilístico. Los dos estudios del fabricante de la VCN20 (Pfizer) utilizaron diferentes modelos, siendo uno de ellos un modelo de transmisión dinámica (56). Aunque la población diana de la intervención de los seis estudios fue la población

pediátrica, dos de ellos incluyeron en el análisis de coste-efectividad a la población de todas las edades (16,57), con un horizonte temporal de 100 años. El resto de los estudios utilizaron horizontes temporales entre 5 y 15 años. Los descuentos de costes y beneficios oscilaron entre el 2% y el 3.5%, siguiendo las recomendaciones locales para cada país. Todos los estudios tuvieron en cuenta el efecto indirecto de la vacunación, aunque la forma de abordarla fue heterogénea (Tabla 32).

Tabla 32. Características de los estudios incluidos. Población pediátrica.

Autor, año, país	Financiación	Modelo de coste-utilidad	Perspectiva	Horizonte temporal	Descuento de costes y beneficios	Estrategias evaluadas	Población	Efecto indirecto a
Huang M 2023 (16) EEUU	Merck MSD	Markov con ciclos de 1 año	Sociedad	100 años	3%	- VCN13 3+1 dosis - VCN15 3+1 dosis	Bebés y niños pequeños	Considerado. Reducción relativa en la incidencia de la ENI en toda la población: reducción ascendente los primeros años y constante a partir del quinto año en un 33.4%
Tajima 2023 (58) Japón	Merck MSD	Markov con ciclos de 1 año	Sociedad	10 años	2%	- VCN13 3+1 dosis - VCN15 3+1 dosis	Población pediátrica	Considerado. Incidencia de ENI por los serotipos 22 F y 33 F se reduce anualmente un 7.8% en los primeros 5 años
MSD 2023 (57) España	Merck MSD	Markov con ciclos de 1 año	SNS	100 años	3%	- VCN13 2+1 dosis - VCN15 2+1 dosis	Población pediátrica	Considerado. Incidencia de ENI por los serotipos 22 F y 33 F se reduce anualmente un 7.8% en los primeros 5 años y constante en un 33.4% a partir del año 5
Prasad 2023 (55) EEUU	Pública	Modelo probabilístico	Sociedad	15 años	3%	- VCN13 3+1 dosis - VCN15 3+1 dosis	Población pediátrica	Considerado. Incidencia de ENI por los serotipos 22 F y 33 F se reduce anualmente un 7.8%

Tabla 32. Características de los estudios incluidos. Población pediátrica.

Autor, año, país	Financiación	Modelo de coste-utilidad	Perspectiva	Horizonte temporal	Descuento de costes y beneficios	Estrategias evaluadas	Población	Efecto indirecto a
Warren 2023 (59) Grecia	Pfizer	Modelo analítico de decisión	SNS	10 años	3.5%	- Cambio VCN13 por VCN15 en 2023, 3+1 dosis - Cambio VCN13 por VCN20 en 2024, 3+1 dosis	<5 years	Considerado. Con datos de vida real sobre la incidencia de serotipos cubiertos y no cubiertos
Wilson 2023 (56) Reino Unido	Pfizer	Modelo de transmisión dinámica	SNS	5 años	3.5%	- VCN13 1+1 dosis - VCN20 2+1 dosis - VCN20 1+1 dosis - VCN15 2+1 dosis - VCN15 1+1 dosis	<5 years	Considerado. Efectividad frente a la carga de la enfermedad

VCN: Vacuna neumocócica conjugada; SNS: Sistema nacional de salud; ENI: Enfermedad neumocócica invasiva.

a Efecto indirecto = efecto rebaño de la vacunación infantil.

Respecto de los parámetros de los modelos empleados en los estudios, se observa cierta homogeneidad entre los estudios que usaron el mismo modelo de Markov y una mayor heterogeneidad con el resto. Cuatro estudios aplicaron coberturas vacunales diferentes para la serie primaria (entre 91.9% y 97.8%) y la dosis de refuerzo (entre 82.3% y 93.7%), salvo dos estudios que aplicaron una cobertura fija del 100% (58) y del 84.5% (59).

Respecto de los parámetros relacionados con la estimación de los beneficios de la vacunación, uno de los estudios (59) no informó explícitamente de aspectos tales como la efectividad o el desvanecimiento del efecto de la vacuna. Todos los demás sí informaron de la efectividad frente a la ENI y la OMA, desagregada por los tipos cubiertos por cada vacuna. Algunos de ellos consideraron, además, la efectividad sobre otras condiciones como la NN hospitalizada, la NN ambulatoria o la NNN. Ante la falta de evidencia directa, estos datos de efectividad se derivaron a partir de los datos correspondientes a la VCN7 y VCN13 en población pediátrica, salvo un estudio (56) que los obtuvo mediante calibración del modelo en base a datos históricos de incidencias de ENI. Estos datos de efectividad se combinaron con las correspondientes incidencias y tasas de mortalidad nacionales. Cuatro de los estudios consideraron, además, la cobertura por serotipos para identificar los casos debidos a los serotipos de cada vacuna. Respecto a los estudios que informaron del desvanecimiento de las vacunas, todos consideraron que esta se producía a los 15 años de la vacunación, salvo un estudio (56) que lo obtuvo de la calibración del modelo con valores de 0.7 años para la primera y segunda dosis y de 1.4 años para la dosis de refuerzo (Tabla 33).

Tabla 33. Parámetros clave de los estudios incluidos. Población pediátrica.				
Autor, año, país	Cobertura	Efectividad inicial de la vacuna frente a ENI en población infantil	Efectividad inicial de la vacuna frente a OMA en población infantil	Desvanecimiento
Huang M 2023 (16) EEUU	91.9% para la serie primaria 82.4% para la dosis de refuerzo	VCN13 86%-100% (por serotipos, 80% para serotipo 3); VCN15 misma de VCN13 y 86% para nuevos serotipos incluidos	VCN13 57%-100% (por serotipos, 15% para serotipo 3); VCN15 misma de VCN13 y 57% para nuevos serotipos cubiertos incluidos	15 años
Tajima 2023 (58)	100%	VCN13 86%-100% (por serotipos,	VCN13 57%-100% (por serotipos, 15%	15 años

Tabla 33. Parámetros clave de los estudios incluidos. Población pediátrica.

Autor, año, país	Cobertura	Efectividad inicial de la vacuna frente a ENI en población infantil	Efectividad inicial de la vacuna frente a OMA en población infantil	Desvanecimiento
Japón		80% para serotipo 3); VCN15 misma de VCN13 y 86% para nuevos serotipos incluidos	para serotipo 3); VCN15 misma de VCN13 y 57% para nuevos serotipos cubiertos incluidos	
MSD 2023 (57) España	97.80% para la serie primaria 93.70% para la dosis de refuerzo	VCN13 57%-100% (por serotipos, 15% para serotipo 3); VCN15 misma de VCN13 y 57% para nuevos serotipos incluidos	VCN13 86.20%-91,40% (por serotipos, 86.20% para serotipo 3); VCN15 misma de VCN13 y 86.20% para nuevos serotipos incluidos	15 años
Prasad 2023 (55) EEUU	92.4% para tres dosis 82.3% para al menos 4 dosis a los 24 meses de edad	VCN13 75%-86% (por serotipos, 26% para serotipo 3); VCN15 misma de VCN13 y 86% para nuevos serotipos incluidos	VCN13 47%-54% (por serotipos, 16% para serotipo 3); VCN15 misma de VCN13 y 54% para nuevos serotipos incluidos	15 años
Warren 2023 (59) Grecia	84.50%	No informado de forma explícita	No informado de forma explícita	No informado de forma explícita
Wilson 2023 (56) Reino Unido	97% para la serie primaria 91% para la dosis de refuerzo	Para los serotipos de la VCN7: 81.7%-98.8%; serotipo 3: 20.9%-71.2%; otros serotipos: 74.3%-75%	Se asume un cambio proporcional en la incidencia de OMA relativa a la incidencia de la ENI	Duración media de la protección: primera dosis: 0.7 años; segunda dosis: 0.7 años; dosis de refuerzo: 1.4 años

VCN: Vacuna neumocócica conjugada; SNS: Sistema nacional de salud; ENI: Enfermedad neumocócica invasiva; OMA: Otitis media aguda.

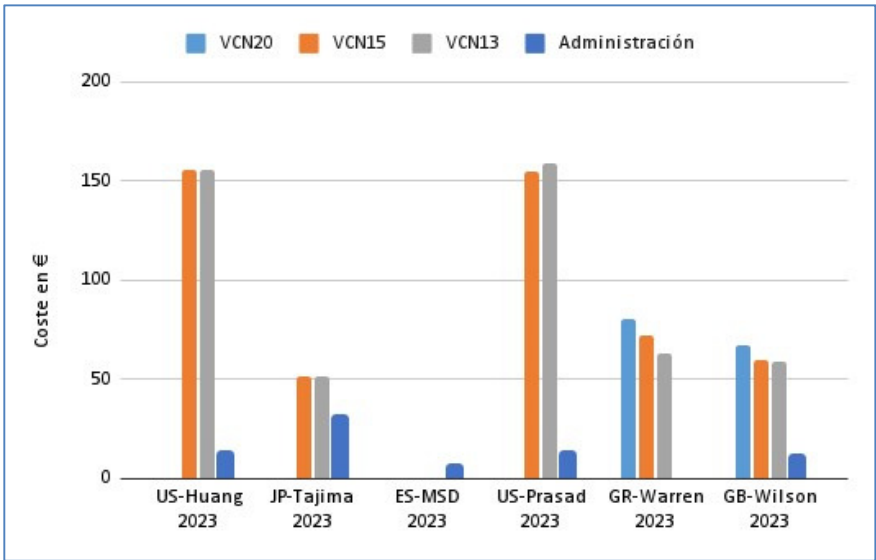
Un parámetro clave para el análisis de coste-efectividad de los programas de vacunación es el coste por dosis de la vacuna dispensada. Destacan, en comparación con el resto, los precios más altos para los estudios desarrollados para EEUU, en torno a los 155 € para la VCN15 y VCN13. Cabe señalar también que hay bastante disparidad entre estudios en la relación entre los costes de la VCN15 y la VCN13: dos estudios los consideraron iguales (16,58), un estudio consideró que es más alto el de la VCN15 (56) y otro solo ligeramente más alto (56), un estudio consideró más alto el de la VCN13 (55), y en otro los precios aplicados no eran

públicos (57). Los dos estudios que evaluaron la VCN20 consideraron precios más altos para las vacunas que cubrían más serotipos. Respecto de los precios de la administración de cada dosis de la vacuna, destaca el estudio desarrollado para Japón con un coste de 31.30 € (más del 50% del coste de una dosis de la vacuna). El resto de precios osciló entre los 6.40 € en España y los 13.62 € en EEUU (Tabla 34).

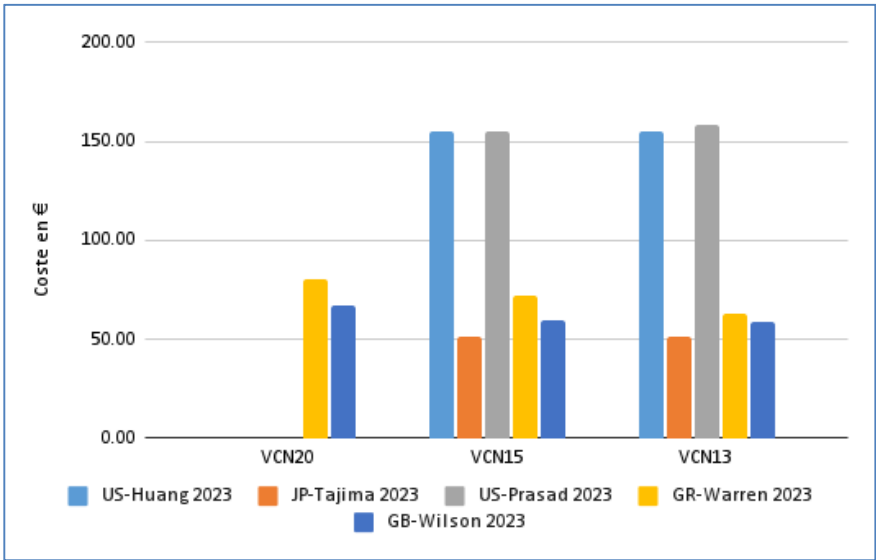
Tabla 34. Precios de una dosis de las vacunas y la administración (€). Población pediátrica				
Autor, año, país	VCN20	VCN15	VCN13	Administración 1 dosis
Huang M 2023 (16) EEUU	x	155.18	155.18	13.62
Tajima 2023 (58) Japón	x	51.21	51.21	31.30
MSD 2023 (57) España	x	No precio público	No precio público	6.40
Prasad 2023 (55) EEUU	x	154.95	158.50	13.22
Warren 2023 (59) Grecia	79.98	72.32	63.07	No informado
Wilson 2023 (56) Reino Unido	67.22	59.85	58.42	11.97
VCN: Vacuna neumocócica conjugada; VNP: Vacuna neumocócica polisacárida. * Precios en otra moneda fueron convertidos a euros del mismo año (www.xe.com/currencytables/).				

Figura 6. Precios por una dosis de las vacunas y su administración, usados en los estudios incluidos (en €), agrupados por estudio (A) y por tipo de vacuna (B). Población pediátrica.

A



B



Códigos de países (ISO): US = Estados Unidos; JP = Japón; GR = Grecia; GB = Reino Unido

IV.1.2.2. Vacunación universal de la población adulta

Diez estudios económicos evaluaron al menos una de las nuevas VCN, de los que ocho fueron directamente financiados por el fabricante de la VCN evaluada y solamente dos estudios no declararon conflicto de interés (60,61). La mayoría (N=8) fue realizada en países europeos.

Todas las evaluaciones económicas utilizaron un modelo de decisión tipo Markov con ciclos anuales. Seis estudios adaptaron el mismo modelo original de Pfizer Inc., el fabricante de VCN20, que llevó a unos resultados muy parecidos en cada país donde se aplicó (15,17,18,62–64). El horizonte temporal fue toda la vida del paciente en nueve estudios y la perspectiva adoptada fue del SNS en todos casos, con adición de una perspectiva más amplia en algunos estudios. El descuento de costes y beneficios fue aplicado en línea con las recomendaciones locales en cada país, entre el 1.5% (Dinamarca) y el 3.5% (Reino Unido y Dinamarca).

La población de los estudios fueron personas mayores (a partir de 65 o 60 años) y personas adultas con diferentes niveles de riesgo (inmunodepresión, enfermedades crónicas). Sólo un estudio consideró únicamente la población de riesgo, sin tomar en cuenta la población general de mayores (65). En todos los países considerados la población de mayores recibe actualmente una vacunación antineumocócica, ya sea con VNP23 (Reino Unido, Alemania, España, Noruega, Japón, Dinamarca, con VCN13 (EEUU) o con la combinación de VCN y VNP23 (Italia). Cuatro estudios tuvieron en cuenta el efecto indirecto de la vacunación antineumocócica infantil (uno en el análisis de sensibilidad), a través de la reducción de la cobertura de serotipos o reducción de incidencia de ENI (Tabla 35).

Tabla 35. Características de los estudios incluidos. Población adulta.

Autor, año, país	Financiación	Modelo de coste-utilidad	Perspectiva	Horizonte temporal	Descuento de costes y beneficios	Estrategias evaluadas	Población	Efecto indirecto ^a
Cantarero 2023 (15) España	Pfizer	Modelo original de Pfizer Inc. - Markov con ciclos de 1 año	SNS y sociedad	10 años	3%	- VCN20 - VCN15+VNP23	≥60 años; riesgo bajo, medio y alto	No considerado
Deb 2022 (65) Suiza	Merck MSD	Markov con ciclos de 1 año	SNS y sociedad	Toda la vida	3%	- VCN15 - Sin vacunación	Adultos inmunocompetentes de alto riesgo (crónicos), inmunodeprimidos	No considerado
Hoshi 2022 (60) Japón	Pública	Markov con ciclos de 1 año	Pagador	Toda la vida	2%	- VCN15 - VCN20 - VNP23	≥65 años	No considerado
Kühne 2023 (62) Alemania	Pfizer	Modelo original de Pfizer Inc. - Markov con ciclos de 1 año	SNS y sociedad	Toda la vida	3%	- VCN20 - VNP23 - VCN13+VNP23 - VCN15+VNP23 - Sin vacunación	≥60 años; 18-59 años de riesgo	Considerado. Reducción de cobertura de serotipos incrementales por introducción de VCN15/VCN20 en niños en año 3 y 4.
Malene 2023 (63) Noruega	Pfizer	Modelo original de Pfizer Inc. - Markov con	SNS y sociedad	Toda la vida	3%	- VCN20 - VNP23	18-99 años con riesgo alto; ≥65 años con riesgo bajo	No considerado

Tabla 35. Características de los estudios incluidos. Población adulta.

Autor, año, país	Financiación	Modelo de coste-utilidad	Perspectiva	Horizonte temporal	Descuento de costes y beneficios	Estrategias evaluadas	Población	Efecto indirecto ^a
		ciclos de 1 año						
Mendes 2022 Reino Unido (17)	Pfizer	Modelo original de Pfizer Inc. - Markov con ciclos de 1 año	SNS	Toda la vida	3.5%	- VCN20 - VNP23 1 dosis - VNP23 2 dosis - VCN20+VNP23 - VCN15+VNP23 - Sin vacunación	65–99 años; 18–64 años de riesgo medio (inmunocompetentes con comorbilidades) y riesgo alto (inmunodeprimidos)	Considerado: reducción de la cobertura de serotipos vacunales durante 10 años
Olsen 2022 (18) Dinamarca	Pfizer	Modelo original de Pfizer Inc. - Markov con ciclos de 1 año	Sociedad (restringido)	Toda la vida	3.5% en los años 0–35; 2.5% en 36–70; 1.5% después del año 70	- VNP23 - VNP23+VCN20 (financiado parcialmente) - VCN20 (financiado por SNS)	Adultos; riesgo bajo, medio y alto	Considerado. Incidencia de ENI se reduce anualmente en el 2.47%
Polistena 2022 (64) Italia	Pfizer	Modelo original de Pfizer Inc. - Markov con ciclos de 1 año	SNS	Toda la vida	3%	- VCN20 - VCN13 - VCN15	65-74 años; riesgo bajo, medio y alto	No considerado

Tabla 35. Características de los estudios incluidos. Población adulta.

Autor, año, país	Financiación	Modelo de coste-utilidad	Perspectiva	Horizonte temporal	Descuento de costes y beneficios	Estrategias evaluadas	Población	Efecto indirecto ^a
Restivo 2023 (66) Italia	Merck MSD	Markov con ciclos de 1 año	SNS y sociedad	Toda la vida	3%	- VCN15+VNP23 - VCN13+VNP23 (no para alto riesgo) - VCN20 (no para alto riesgo) - VCN20+VNP23 - Sin vacunación	≥65 años; 50-100 años con riesgo; 18-100 años con riesgo alto	No considerado
Smith 2021 (61) EEUU	Pública	Markov con ciclos de 1 año	SNS	Toda la vida	3%	- VNP23+VCN13 opcional (recomendación actual) - VNP23 - VCN15 - VCN15+VNP23 - VCN20 - VCN20+VNP23 - VCN20 hipotética - VCN20 hipotética+VNP23	≥65 años inmunocompetentes con riesgo medio y alto	Considerado en análisis de sensibilidad

VCN: Vacuna neumocócica conjugada; VNP: Vacuna neumocócica polisacárida; SNS: Sistema nacional de salud; ENI: Enfermedad neumocócica invasiva.

^a Efecto indirecto = efecto rebaño de la vacunación infantil.

Se observan algunas diferencias en los parámetros de los modelos evaluados. Algunos estudios aplicaron cobertura vacunal fija, entre el 40.4% en Japón y el 100% en Italia, otros estudios varían ese porcentaje según edad y nivel de riesgo.

Los beneficios de los programas de vacunación se ven afectados tanto por la efectividad de la vacuna frente a ENI y NNN, como por la incidencia y la proporción de los serotipos cubiertos para cada enfermedad. A día de hoy no existe evidencia directa de la efectividad de las nuevas vacunas conjugadas, por lo que todas las evaluaciones económicas parten del supuesto de no inferioridad en comparación con la VCN13, y por lo tanto utilizan datos de efectividad de VCN13 del ensayo clínico CAPiTA (67) o consenso de expertos, como el presentado por CDC (68). Así, todos los estudios asumen la efectividad de las VCN frente a ENI del 75% y frente a NNN del 45%, con excepción de Smith et al. que asumió el 79.1% y 47.5%, respectivamente. Para la efectividad de la VNP23 frente a ENI existe más variedad, entre el 30.9% (15,62) y el 80% (61); frente a NNN la mayoría de los estudios asumen 0% de efectividad, excepto Hoshi et al. (60). Estos datos de efectividad se combinan con los datos de incidencias y tasas de mortalidad (normalmente proveniente de los registros nacionales) y con la cobertura de los serotipos, es decir, qué porcentaje de los casos fueron causados por serotipos incluidos en cada vacuna. Además, se tiene en cuenta el desvanecimiento del efecto de las vacunas, en la mayoría de los casos después de 15 años para las VCN y 10 años para la VNP23 (Tabla 36).

Tabla 36. Parámetros clave de los estudios incluidos. Población adulta				
Autor, año, país	Cobertura	Efectividad inicial de la vacuna frente a ENI en mayores de 65 años	Efectividad inicial de la vacuna frente a NNN en mayores de 65 años	Desvanecimiento
Cantarero 2023 (15) España	Entre 0% (<50 años) y 77% (≥80 años riesgo alto), según edad y nivel de riesgo	VCN 75%; VNP23 30.9-55.7% (riesgo medio y bajo)	VCN 45%; VNP23 0%	VCN 15 años; VNP23 10 años
Deb 2022 (65) Suiza	60%	VCN15 75%	VCN15 45%	VCN 15 años
Hoshi 2022 (60) Japón	40.4%	VCN 75%; VNP23 59.7%	VCN 66.7%; VNP23 20.0%	VCN 15 años; VNP23 15 años
Kühne 2023 (62) Alemania	Entre 0% (<50 años riesgo bajo) y 41% (≥65 años riesgo)	VCN 75%; VNP23 30.9-	VCN 45%; VNP23 0%	VCN 15 años; VNP23 10 años

Tabla 36. Parámetros clave de los estudios incluidos. Población adulta				
Autor, año, país	Cobertura	Efectividad inicial de la vacuna frente a ENI en mayores de 65 años	Efectividad inicial de la vacuna frente a NNN en mayores de 65 años	Desvanecimiento
	bajo), según edad y nivel de riesgo	55.8% (riesgo medio y bajo)		
Malene 2023 (63) Noruega	75%	VCN 75%; VNP23 59%	VCN 45%; VNP23 0%	VCN 15 años; VNP23 10 años
Mendes 2022 (17) Reino Unido (Inglaterra)	Entre 37.5% y 95.5% según edad y nivel de riesgo	VCN 75%; VNP23 55.9%	VCN 45%; VNP23 0%	VCN 15 años; VNP23 10 años
Olsen 2022 (18) Dinamarca	73%	VCN20 75%; VNP23 50.8%	VCN20 45%; VNP23 0%	VCN 15 años; VNP23 10 años
Polistena 2022 (64) Italia	100%	VCN 75%	VCN 45%	VCN 15 años
Restivo 2023 (66) Italia	65% en ≥65 años riesgo bajo; 50% riesgo alto; 25% grupos de riesgo	VCN 75%; serotipo 3 26%; VNP23 73%	VCN 45%; serotipo 3 26%; VNP23 0%	VCN 20 años; VNP23 15 años
Smith 2021 (61) EEUU	63.6%	VCN 79.1%; VNP23 80.0%	VCN 47.5%; VNP23 0%	VCN 15 años; VNP23 10 años
VCN: Vacuna neumocócica conjugada; VNP: Vacuna neumocócica polisacárida; SNS: Sistema nacional de salud; ENI: Enfermedad neumocócica invasiva; NNN: Neumonía neumocócica no bacteriémica.				

Otro parámetro con mucha influencia sobre la ratio final es el precio de la dosis de la vacuna. En los estudios incluidos se observan grandes diferencias; por ejemplo, el precio de la VCN20 varía entre 44.6€ en Italia y 185€ en EEUU. La VNP23 siempre tiene un precio más bajo que las VCN, aunque también hay variaciones (18.8 en Reino Unido a 87.5 en EEUU). Pero el coste de la vacunación está afectado también por el coste de la administración de cada dosis, que varía entre 6€ en España y 47€ en Noruega. Teniendo en cuenta que las pautas de vacunación también varían en número de dosis, puede haber grandes diferencias en el precio de la vacunación completa entre países (Tabla 37).

Tabla 37. Precios de una dosis de las vacunas y la administración (€). Población adulta

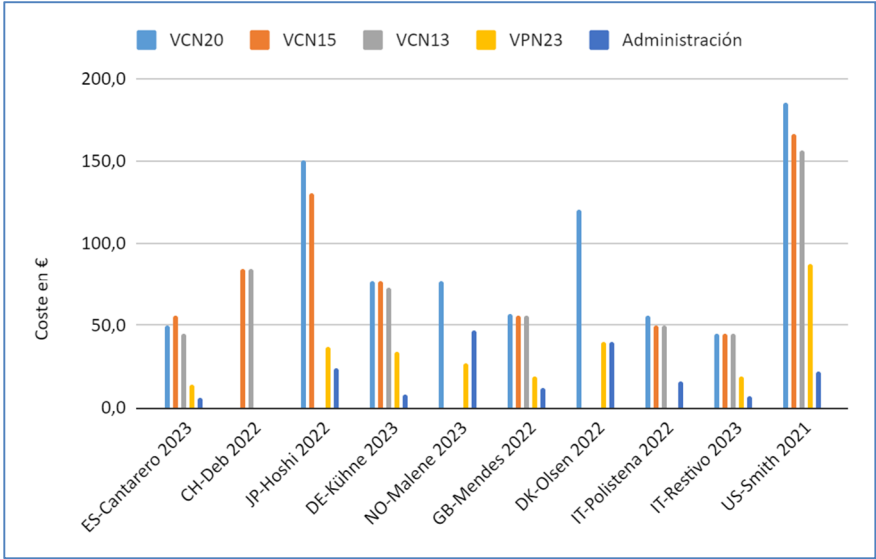
Autor, año, país	VCN20	VCN15	VCN13	VPN23	Administración 1 dosis
Cantarero 2023 España	49.8	55.5	45.2	14.3	6.0
Deb 2022 Suiza *	x	85.0	85.0	x	NI
Hoshi 2022 Japón *	150.8	130.7	x	37.4	24.2
Kühne 2023 Alemania	76.7	76.7	72.5	33.9	8.2
Malene 2023 Noruega	77.1	x	x	26.6	47.0
Mendes 2022 Reino Unido *	57.0	55.9	55.9	18.8	11.8
Olsen 2022 Dinamarca	120.7	x	x	39.7	40.0
Polistena 2022 Italia	56.0	50.0	50.0	x	16.0
Restivo 2023 Italia	44.6	44.6	44.6	19.1	6.8
Smith 2021 EEUU *	185.0	165.9	156.7	87.5	21.5
Promedio	90.9	83.0	72.8	34.7	20.2

VCN: Vacuna neumocócica conjugada; VNP: Vacuna neumocócica polisacárida.

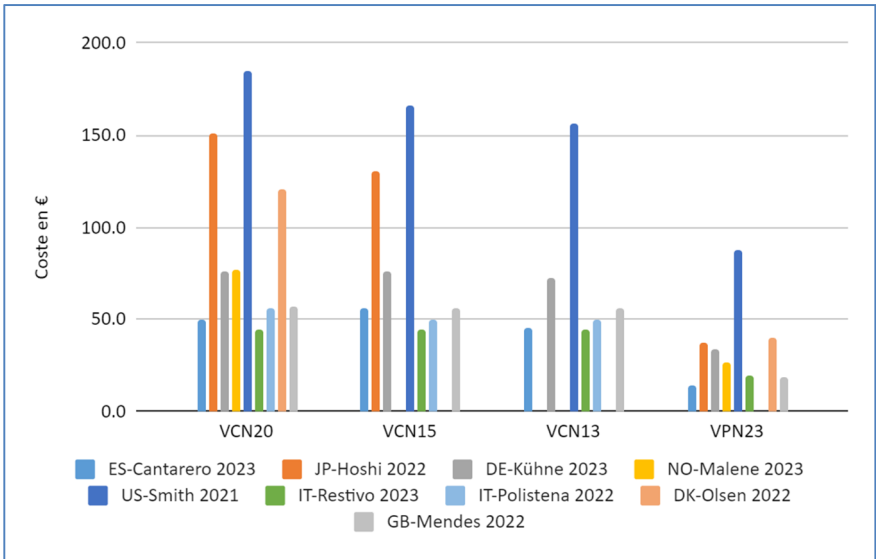
* Precios en otra moneda fueron convertidos a euros del mismo año (www.xe.com/currencytables/).

Figura 7. Precios por una dosis de las vacunas y su administración, usados en los estudios incluidos (en €), agrupados por estudio (A) y por tipo de vacuna (B). Población adulta.

A



B



Códigos de países (ISO): ES = España; CH = Suiza; JP = Japón; DE = Alemania; NO = Noruega; GB = Reino Unido; DK = Dinamarca; IT = Italia; US = Estados Unidos.

IV.1.3. Resultados de los estudios incluidos

IV.1.3.1. Vacunación universal de la población pediátrica

Las estrategias de vacunación en población pediátrica que se abordaron en los estudios corresponden con las siguientes comparaciones: VCN20 frente a VCN13 (56), VCN15 frente a VCN13 (15,54,(56)56,57), y VCN20 frente a VCN15 (16,57). En la Tabla 38 se observa el resultado por cada comparación evaluada en forma de la ratio de coste-efectividad incremental (RCEI) y el umbral de coste-efectividad del país.

Vacuna conjugada 20-valente

Solo un estudio (56), financiado por el fabricante de la VCN20 (Pfizer), comparó esta nueva vacuna con la VCN13, resultando ser una estrategia dominante (más efectiva y menos costosa) en el Reino Unido para los menores de 5 años con un horizonte temporal a 5 años.

Vacuna conjugada 15-valente

La mayor parte de los estudios incluyeron en las comparaciones la VCN15 frente a la VCN13, ya que la VCN15 fue la primera de las dos nuevas vacunas en ser aprobada para su uso en población pediátrica en la mayoría de los países.

En tres de los estudios la VCN15 resultó ser dominante. Dos de ellos fueron desarrollados para EEUU y Japón (16,58), y estuvieron financiados por el fabricante de esta nueva vacuna (MSD), y el otro (55), que no declaró conflicto de interés, fue desarrollado también para EEUU.

El estudio financiado por MSD (57) para el contexto de España concluyó que la estrategia de vacunación con la VCN15 es coste-efectiva con una RCEI de 3582 €/AVAC, muy por debajo del mínimo umbral de aceptabilidad, 21 000 €/AVAC, de los tres umbrales considerados como válidos en el estudio. Esta evaluación económica se realizó desde la perspectiva del SNS e hizo un seguimiento de toda la población para un horizonte temporal de 100 años.

Un último estudio, desarrollado por el fabricante de la VCN20 (Pfizer) para el Reino Unido (56), determinó que la estrategia de vacunación con la VCN15 sería coste-efectiva con una pauta de 1+1 dosis frente a la VCN13 con una pauta de 1+1 dosis. Al comparar la vacunación con la VCN15 con una pauta de 2+1 dosis frente a la VCN13 con una pauta de 1+1 dosis, el RCEI queda bastante lejos del umbral de aceptabilidad

considerado (20 000 €/AVAC), siendo este último caso el único en el que la vacunación con la VCN15 no es coste-efectiva o dominante respecto de la VCN13.

Comparación de las dos nuevas vacunas conjugadas

Dos estudios (16,57) financiados por el fabricante de la VCN20 (Pfizer) compararon las dos nuevas VCN entre sí para dos países europeos (Grecia y Reino Unido), resultando en ambos casos dominante la VCN20 frente a la VCN15. En ambos estudios la población objetivo fueron los menores de 5 años con un horizonte temporal a 10 años y 5 años, respectivamente.

Tabla 38. Resultados de los estudios incluidos. Población pediátrica

Comparación	Estudio	País	Moneda y año de referencia	RCEI	Umbral	¿Nueva VCN coste efectiva?	Financiado por el fabricante	Calidad
VCN20								
VCN20 vs VCN13	Wilson 2023 (56) Reino Unido	Reino Unido	GBP 2021	Dominante	20 000	Sí	Sí	Moderada
VCN15								
VCN15 vs VCN13	Huang M 2023 (16) EEUU	EEUU	USD 2021	Dominante	NI	Sí	Sí	Moderada
	Tajima 2023 (58) Japón	Japón	JPY 2022	Dominante	NI	Sí	Sí	Moderada
	MSD 2023 (57) España	España	EUR 2022	3582	30 000 22 000 - 25 000 21 000	Sí	Sí	Moderada
	Prasad 2023 (55) EEUU	EEUU	USD 2021	Dominante	NI	Sí	No	Moderada
	Wilson 2023 (56) Reino Unido	Reino Unido	GBP 2021	VCN15 dosis 1+1: 3112 VCN15 dosis 2+1: 313 229	20 000	VCN15 dosis 1+1: Sí VCN15 dosis 2+1: No	Sí	Moderada

Tabla 38. Resultados de los estudios incluidos. Población pediátrica								
Comparación	Estudio	País	Moneda y año de referencia	RCEI	Umbral	¿Nueva VCN coste efectiva?	Financiado por el fabricante	Calidad
VCN20 y VCN15								
VCN20 vs VCN15	Warren 2023 (59) Grecia	Grecia	EUR 2023	Dominante	NI	NA	Sí	Moderada
	Wilson 2023 (56) Reino Unido	Reino Unido	GBP 2021	Dominante	20 000	NA	Sí	Moderada
VCN: Vacuna neumocócica conjugada; NI: No informa; NA: No aplicable; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental.								

IV.1.3.2. Vacunación universal de la población mayor de 65 años

Las estrategias de vacunación a evaluar en cada estudio varían ampliamente, tomando en cuenta la situación actual de la vacunación antineumocócica en el país (comparador) y las combinaciones de diferentes vacunas. Así, las nuevas VCN se valoraron aplicadas solas o junto con VNP23. En la Tabla 39 se observa el resultado por cada comparación evaluada en forma de la ratio de coste-efectividad incremental (RCEI) y el umbral de coste-efectividad del país.

Vacuna conjugada 20-valente

La VCN20 ha sido evaluada por 7 estudios en 6 diferentes combinaciones, siendo la más frecuente la comparación de la VCN20 con la VNP23 (5 estudios), que resultó en todos los casos en dominancia (la estrategia con VCN20 era más efectiva y menos costosa que la estrategia con VNP23). Cuatro de los cinco estudios fueron directamente financiados por el fabricante de la VCN20 (Pfizer).

Los únicos resultados no favorables para la VCN20 son de dos estudios: Smith et al., sin conflicto de intereses, que usó el comparador de VCN13 + VNP23 (situación actual en EEUU en el momento de la evaluación) (61), y Mendes et al. (estudio con participación de Pfizer), que determinó que la aplicación de la combinación de la VCN20 y VNP23 no es coste-efectiva en comparación con la VCN20 sola. Sin embargo, el mismo estudio mostró la dominancia de la VCN20 en comparación con la VNP23 (17).

Vacuna conjugada 15-valente

La VCN15 ha sido evaluada en 4 combinaciones por 3 estudios. El único estudio financiado por el fabricante (MSD), Restivo et al. (66), muestra que la combinación de la VCN15 y VNP23 es dominante sobre la combinación de la VCN13 y VNP23 (situación actual en Italia en el momento de la evaluación), mientras que Smith et al. (61), sin conflicto de intereses, determina la misma comparación como no coste-efectiva. Restivo et al. (66) además comparó la combinación de la VCN15 y VNP23 con la estrategia de no vacunar, y concluyó que la estrategia de vacunación es coste-efectiva. Sin embargo, es discutible si es relevante incluir la estrategia de no vacunar entre los comparadores. El tercer estudio, Hoshi et al. (60), sin participación de la industria, concluyó que la VCN15 es coste-efectiva en comparación con VNP23.

Comparación de las dos nuevas vacunas conjugadas

Por último, 4 estudios compararon las dos nuevas VCN entre sí, en 3 diferentes combinaciones. La combinación más repetida (en 3 estudios) fue de VCN20 comparada con VCN15 + VNP23, que resultó en los tres casos en dominancia de la VCN20 (15,62,66). El resultado de las otras combinaciones también fue a favor de la VCN20 (64,66). Destacar que tres de los estudios fueron financiados por el fabricante de la VCN20 (Pfizer) y uno por el fabricante de la VCN15 (MSD).

Tabla 39. Resultados de los estudios incluidos. Población mayor

Comparación	Estudio	País	Moneda y año de referencia	RCEI	Umbral	¿Nueva VCN coste efectiva?	Financiado por el fabricante	Calidad
VCN20								
VCN20 vs VNP23	Hoshi 2022	Japón	JPY 2020	Dominante	NI	Sí	No	Moderada
	Olsen 2022	Dinamarca	EUR 2022	Dominante	NI	Sí	Sí	Moderada
	Mendes 2022	Reino Unido	GBP 2019/20	Dominante	20 000 - 30 000	Sí	Sí	Moderada
	Kühne 2023	Alemania	EUR 2022	Dominante	NI	Sí	Sí	Moderada
	Malene 2023	Noruega	EUR 2022	Dominante	NI	Sí	Sí	Moderada
VCN20+VNP23 vs VCN20	Mendes 2022	Reino Unido	GBP 2019/20	686 948	20 000 - 30 000	NA	Sí	Moderada
VCN20 vs VCN13	Polistena 2022	Italia	EUR 2022	Dominante	NI	Sí	Sí	Moderada
VCN20 vs VCN13+VNP23	Smith 2021	EEUU	USD 2017	172 491 (sin efecto indirecto) / 449 260 (con efecto indirecto)	100 000	No	No	Moderada
VCN20+VNP23 vs VCN13+VNP23	Smith 2021	EEUU	USD 2017	3 115 054 (sin efecto indirecto) / 953 177 (con efecto indirecto)	100 000	No	No	Moderada
VCN20+VNP23 vs VNP23	Olsen 2022	Dinamarca	EUR 2022	Dominante	NI	Sí	Sí	Moderada
VCN15								
VCN15 vs VNP23	Hoshi 2022	Japón	JPY 2020	35 020 (318 USD)	NI	Sí	No	Moderada
VCN15+VNP23 vs No vacunación	Restivo 2023	Italia	EUR (año NI)	108 542	40 000	No	Sí	Moderada
VCN15+VNP23 vs VCN13+VNP23	Smith 2021	EEUU	USD 2017	943 379 (sin efecto indirecto) / 681 682 (con efecto indirecto)*	100 000	No	No	Moderada

Tabla 39. Resultados de los estudios incluidos. Población mayor

Comparación	Estudio	País	Moneda y año de referencia	RCEI	Umbral	¿Nueva VCN coste efectiva?	Financiado por el fabricante	Calidad
	Restivo 2023	Italia	EUR (año NI)	Dominante	40 000	Sí	Sí	Moderada
VCN15 vs VCN13+VNP23	Smith 2021	EEUU	USD 2017	237 431 (sin efecto indirecto) / 471 944 (con efecto indirecto)*	100 000	No	No	Moderada
VCN20 y VCN15								
VCN20 vs VCN15	Polistena 2022	Italia	EUR 2022	91	NI	NA	Sí	Moderada
VCN20 vs VCN15+VNP23	Kühne 2023	Alemania	EUR 2022	Dominante	NI	NA	Sí	Moderada
	Cantarero 2023	España	EUR 2018	Dominante	25 000	NA	Sí	Moderada
	Restivo 2023	Italia	EUR (año NI)	Dominante	40 000	NA	Sí	Moderada
VCN20+VNP23 vs VCN15+VNP23	Restivo 2023	Italia	EUR (año NI)	Dominante	40 000	NA	Sí	Moderada
VCN: Vacuna neumocócica conjugada; VNP: Vacuna neumocócica polisacárida; NI: No informa; NA: No aplicable; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental. * Escenario con efectividad de VCN20 y VCN13 frente al serotipo 3 = 0%								

IV.1.3.3. Vacunación universal de grupos de riesgo

Cuatro de los estudios mencionados anteriormente valoraron la vacunación en los grupos de riesgo, además de la población de mayores de 65 años (17,62,63,66). Aparte, un estudio suizo consideró solamente la población de riesgo (65). Todas estas evaluaciones económicas están realizadas en Europa por uno de los fabricantes de las nuevas VCN, y todas concluyen a favor de la nueva vacuna evaluada cuando se compara con la situación actual del país. Los resultados están en línea de los comentados en el apartado anterior y están detallados en la Tabla 40.

Vacuna conjugada 20-valente

La VCN20 resultó ser dominante con comparación con VNP23 sola o VNP23 combinada con VCN13 (17,62,63). Los tres estudios fueron financiados por el fabricante de la VCN20 (Pfizer).

Vacuna conjugada 15-valente

Dos estudios evaluaron la VCN15 en diferentes comparaciones, los dos financiados por el fabricante de la vacuna (Merck MSD) (65,66). En Italia, la VCN15 combinada con VNP23 sería dominante (más efectiva y menos costosa) que la combinación de VCN13 con VNP23 (66). Algo parecido pasa tanto en Italia como en Suiza, si se compara con la estrategia de no vacunar, aunque ese escenario no parece relevante, al menos para el contexto Español (65,66).

Comparación de las dos nuevas vacunas conjugadas

Dos estudios compararon las dos nuevas vacunas conjugadas (62,66), y aunque cada uno es financiado por diferente fabricante (Pfizer y Merck MSD), los dos llegan a la misma conclusión de que la VCN20, sola o en combinación con VNP23, es dominante sobre la VCN15 en combinación con VNP23.

Tabla 40. Resultados de los estudios incluidos en grupos de riesgo

Comparación	Estudio	País	Moneda y año de referencia	RCEI	Umbral	¿Nueva VCN coste efectiva?	Financiado por el fabricante	Calidad
VCN20								
VCN20 vs VNP23	Mendes 2022	Reino Unido	GBP 2019/20	Dominante	20 000 - 30 000	Sí	Sí	Moderada
	Malene 2023	Noruega	EUR 2022	Dominante	NI	Sí	Sí	Moderada
VCN20 vs VCN20+VNP23	Mendes 2022	Reino Unido	GBP 2019/20	686 948	20 000 - 30 000	NA	Sí	Moderada
VCN20 vs VCN13+VNP23	Kühne 2023	Alemania	EUR 2022	Dominante	NI	Sí	Sí	Moderada
VCN15								
VCN15 vs No vacunación	Deb 2022	Suiza	CHF 2020	17 866 (perspectiva SNS); 15 616 (perspectiva social)	84 769 (WHO); 38 174 (NICE)	Sí	Sí	Moderada
VCN15+VNP23 vs VCN13+VNP23	Restivo 2023	Italia	EUR (año NI)	Dominante (con riesgo 50-100 años, con alto riesgo 18-100 años)	40 000	Sí	Sí	Moderada
VCN15+VNP23 vs No vacunación	Restivo 2023	Italia	EUR (año NI)	Dominante (con riesgo 50-100 años); 3605 (con alto riesgo 18-100 años)	40 000	Sí	Sí	Moderada

Tabla 40. Resultados de los estudios incluidos en grupos de riesgo

Comparación	Estudio	País	Moneda y año de referencia	RCEI	Umbral	¿Nueva VCN coste efectiva?	Financiado por el fabricante	Calidad
VCN20 y VCN15								
VCN20 vs VCN15+VNP23	Kühne 2023	Alemania	EUR 2022	Dominante	NI	NA	Sí	Moderada
	Restivo 2023	Italia	EUR (año NI)	Dominante	40 000	NA	Sí	Moderada
VCN20+VNP23 vs VCN15+VNP23	Restivo 2023	Italia	EUR (año NI)	Dominante	40 000	NA	Sí	Moderada
VCN: Vacuna neumocócica conjugada; VNP: Vacuna neumocócica polisacárida; NI: No informa; NA: No aplicable; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental.								

IV.1.4. Calidad de los estudios incluidos

La calidad metodológica fue valorada con la herramienta de Drummond et al. (27), que evalúa 10 dimensiones de las evaluaciones económicas. En general, todas las evaluaciones económicas incluidas en esta RS cumplen con los criterios básicos de calidad. La valoración detallada de cada estudio incluido se puede ver en el Anexo 5.

IV.2. Análisis económico

El resumen de los resultados del modelo económico para las cuatro estrategias de vacunación evaluadas se ofrece en la Tabla 41. Se trata de los resultados de casos base, calculados para los comparadores, pautas y precios por dosis indicados en la tabla. En los siguientes apartados se exponen los resultados detallados por cada población.

Para más explicaciones y terminología de los posibles resultados de coste-efectividad, ver el Anexo 7.

Tabla 41. Resumen de resultados del análisis de coste-efectividad. Casos base por cada población y estrategia evaluada.				
Población (comparador)	Estrategia evaluada			
	VCN15	VCN20	VCN15+ VNP23	VCN20+ VNP23
Infantil (VCN13)	Dominante	No coste-efectiva	x	x
≥65 años inmunocompetentes (VNP23)	No coste-efectiva	Dominante	Coste-efectiva	Dominante
Adultos inmunocomprometidos (VCN13+VNP23)	Dominada	Menos efectiva, menos costosa	Dominante	Dominante
Pautas: Niños: VCN13 y VCN15 3 dosis, VCN20 4 dosis . Mayores de 65 años: 1 dosis de cada vacuna. Inmunocomprometidos: 1 dosis de cada vacuna.				
Precios por dosis: VCN13 43€; VCN15 45€; VCN20 47.2€; VNP23 15.45€.				

IV.2.1. Vacunación universal de la población pediátrica

IV.2.1.1. Resultados del caso base

En las Tabla 42 y Tabla 43 se presentan los resultados del caso base, en el que se comparó la vacunación con la VCN13 frente a la vacunación con VCN15 o VCN20, en población pediátrica menor de 5 años.

Los resultados muestran que la VCN20 evitaría 203 y 4698 casos de ENI y OMA, respectivamente, mientras que la VCN15 evitaría 159 y 1030 casos respectivos, en comparación con la VCN13 (Tabla 42). Respecto a las NN, ambas vacunas evitarían 21 NNH y 12 NNA respecto a la situación actual con VCN13.

Tabla 42. Resultados del caso base. Casos de enfermedad y casos evitados (cohorte de 100 000 niños menores de 5 años)				
Concepto	ENI	NNH	NNA	OMA
Casos con VCN13	396	550	1026	21 577
Casos con VCN15	237	529	1014	20 546
Casos con VCN20	193	529	1014	16 879
Casos evitados				
VCN15 vs VCN13	159	21	12	1030
VCN20 vs VCN13	203	21	12	4698
ENI: enfermedad neumocócica invasiva; NNA: neumonía neumocócica ambulatoria; NNH: neumonía neumocócica hospitalizada; OMA: otitis media aguda Datos calculados con más decimales de los mostrados.				

Por otra parte, el coste promedio por individuo se reduce en 5.46 € si se sustituye la VCN13 por la VCN15 (Tabla 43). Dicha sustitución genera también una mejora de efectividad promedio por individuo de 0.0001 AVAC, lo que conlleva a considerar esta vacuna como una alternativa dominante (menos costosa y más efectiva).

En el caso de la VCN20, sustituir la VCN13 por esta vacuna supone un incremento del coste promedio en 48.59 € y una mejora de la efectividad promedia en 0.0003 AVAC (Tabla 43), lo que implica una RCEI de 169 335 €/AVAC, superior a los 25 000 €/AVAC que marcan el límite

para que las tecnologías sanitarias se puedan considerar coste-efectivas en España.

Tabla 43. Resultados del caso base. Coste-efectividad. Población pediátrica menor de 5 años			
Concepto	Vacunación con VCN13	Vacunación con VCN15	Vacunación con VCN20
Coste	206.76 €	201.30 €	255.34 €
AVAC	5.4489	5.4490	5.4492
Coste incremental (vs. VCN13)		-5.46 €	48.59 €
AVAC incremental (vs. VCN13)		0.0001	0.0003
RCEI (vs. VCN13)		Dominante	169 335 €/AVAC
AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental Precios por dosis del caso base: VCN13 = 43€; VCN15 = 45€; VCN20 =47.2€.			

IV.2.1.2. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

Dada la gran cantidad de parámetros utilizados en el modelo, la Tabla 44 muestra solo las RCEI de las dos comparaciones evaluadas cuando se varían parámetros clave del modelo: cobertura, efectividad (RR) y precios de las vacunas.

Respecto a la VCN15, el resultado cambia a ser una estrategia no coste-efectiva al variar la cobertura de vacunación (reducción), el precio de la VCN13 (reducción) o el precio de la VCN15 (aumento). Mientras, la vacunación con VCN20 se mantiene como una opción no coste-efectiva en todas las variaciones expuestas. El análisis del valor umbral para el precio de la VCN20 determina que esta pasaría a ser una estrategia coste-efectiva si su precio disminuyera de 47.2€ a 36.6€ (manteniendo el resto de los supuestos).

Reducir la efectividad de las vacunas a cero frente a la ENI y la NNH debidas al serotipo 3 reduce la RCEI de la vacuna VCN20, aunque se mantiene por encima del umbral de disposición a pagar para España, y mantiene a la VCN15 como estrategia dominante.

Tabla 44. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico. Población pediátrica menor de 5 años

	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC)	
		VCN15 vs VCN13	VCN20 vs VCN13
Caso base		Dominante	169 335
Cobertura (%)	50	285 160	303 244
	75	147 940	263 840
RR de enfermar de ENI por serotipo 3 (VCN15/VCN20)	0.2936	Dominante	169 093
	0.4404	Dominante	169 577
RR de enfermar de ENI por serotipos cubiertos, sin serotipo 3 (VCN15/VCN20)	0.0168	Dominante	168 765
	0.0252	Dominante	169 906
RR de enfermar de ENI por serotipo 3 (VCN13)	0.2936	Dominante	176 267
	0.4404	Dominante	164 104
RR de enfermar de ENI por serotipos cubiertos, sin serotipo 3 (VCN13)	0.0168	Dominante	165 432
	0.0252	Dominante	173 025
RR de enfermar de NNH por cualquier serotipo (VCN15/VCN20)	0.7264	Dominante	153 124
	1	Dominante	177 977
RR de enfermar de NNH por cualquier serotipo (VCN13)	0 756	Dominante	191 113
	1	Dominante	164 757
RR de enfermar de NNA por cualquier serotipo (VCN15/VCN20)	0.7752	Dominante	162 354
	1	Dominante	170 484
RR de enfermar de NNA por cualquier serotipo (VCN13)	0.7848	Dominante	178 525
	1	Dominante	168 656
RR de enfermar de OMA por serotipos cubiertos por VCN7	0.344	Dominante	167 687
	0.516	Dominante	170 973
RR de enfermar de OMA por serotipos cubiertos adicionalmente por VCN13 (no VCN7)	0.112	Dominante	168 517
	0.168	Dominante	170 150
RR de enfermar de OMA por serotipos cubiertos adicionalmente por VCN15 o VCN20 (no VCN13)	0.344	Dominante	150 572
	0.516	Dominante	192 884
Precio de la VCN13 (€) (caso base 43€)	34.4	188 444	257 274
	51.6	Dominante	81 395

Tabla 44. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico. Población pediátrica menor de 5 años			
	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC)	
		VCN15 vs VCN13	VCN20 vs VCN13
Precio de la VCN15/VCN20 (€) (caso base 45€/47.2€)	VCN15=36 VCN20=37.8	Dominante	40 629
	VCN15=54 VCN20=56.6	199 628	298 040
RR de enfermar de ENI y NNH por serotipo 3 (no efectividad de VCN15/20 frente a este serotipo)	1	Dominante	171 407
AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: ratio coste-efectividad incremental			

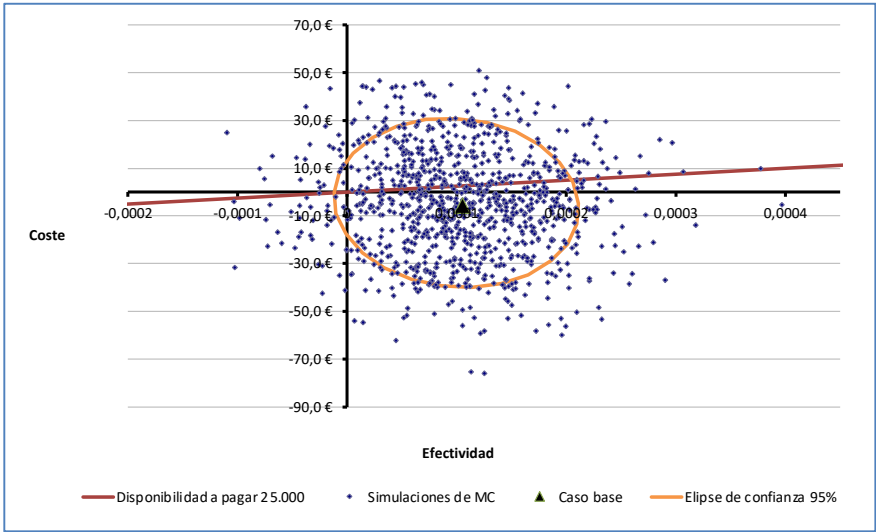
IV.2.1.3. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico

El análisis de sensibilidad probabilístico estimó una variabilidad del coste incremental entre -47.30 € y 39.66 € entre la vacunación con VCN15 frente a VCN13; y de entre -0.00003 y 0.0002 AVAC en la efectividad (Tabla 45). Estas diferencias dan lugar a que la RCEI varíe desde considerar la vacunación con VCN15 dominante hasta dominada.

Tabla 45. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico. Población pediátrica menor de 5 años. Vacunación con VCN15			
Concepto	Vacunación con VCN13 [IC 95%]	Vacunación con VCN15 [IC 95%]	Incremental [IC 95%]
Coste	197.70 € [160.50; 242.19]	193.62 € [161.43; 234.12]	-4.54 € [-47.30; 39.66]
AVAC	5.566 [3.971; 5.566]	5.566 [3.972; 5.566]	0.0001 [-0.00003; 0.0002]
RCEI	Dominante [Dominante; Dominada]		
AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: ratio coste-efectividad incremental			

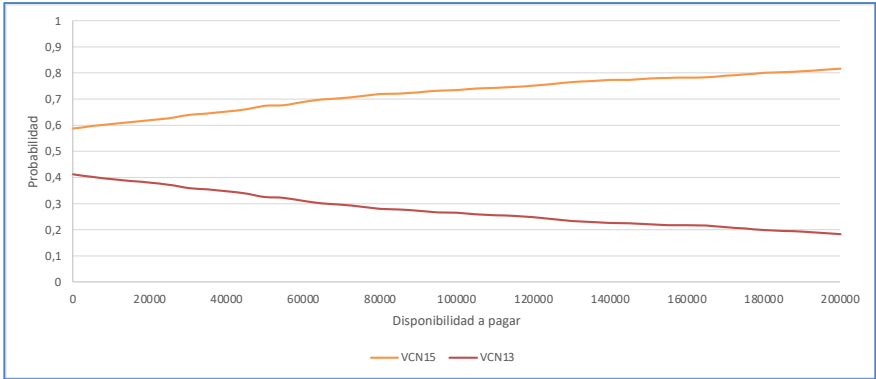
Al representar las soluciones simuladas mediante el método de Montecarlo en el plano coste-efectividad incremental, se confirma la amplia variabilidad observada en la Tabla 45. No obstante, las simulaciones se concentran en los cuadrantes derechos (mayor efectividad de la VCN15 vs VCN13), con un reparto similar entre los cuadrantes superior e inferior (mayor y menor coste, respectivamente, de la VCN15 vs VCN13) (Figura 8).

Figura 8. Plano coste-efectividad incremental de la vacunación con VCN15 frente a VCN13



La curva de aceptabilidad muestra que la vacunación con VCN15 sería coste-efectiva, frente a la vacunación con VCN13, al 62.7% de probabilidad, para una disponibilidad a pagar de 25 000 €/AVAC (Figura 9).

Figura 9. Curva de aceptabilidad de la vacunación con VCN15 frente a VCN13



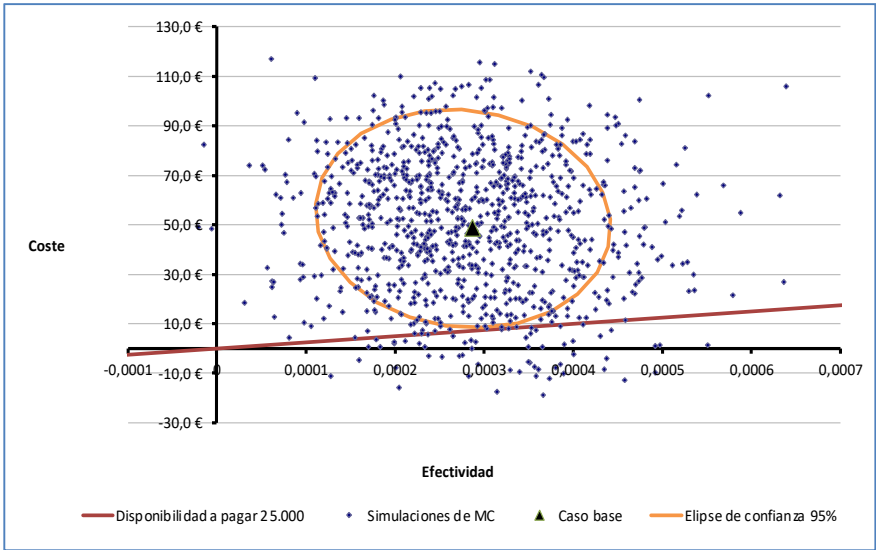
En el caso de la VCN20, la variabilidad del coste incremental se sitúa entre -3.07 € y 101.52 € frente a la vacunación con VCN13; mientras que la

efectividad varía entre 0.0001 y 0.0005 AVAC (Tabla 46). Estas diferencias dan lugar a que la RCEI varíe desde considerar la vacunación con VCN20 dominante frente a la VCN13 hasta valores de 1 078 714 €/AVAC (superiores al umbral de DAP).

Tabla 46. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico. Población pediátrica menor de 5 años. Vacunación con VCN20			
Concepto	Vacunación con VCN13 [IC 95%]	Vacunación con VCN20 [IC 95%]	Incremental [IC 95%]
Coste	197.08 € [159.52; 241.25]	249.26 € [205.86; 291.01]	52.44 [-3.07; 101.52]
AVAC	5.566 [3.800; 5.566]	5.566 [3.800; 5.566]	0.0003 [0.0001; 0.0005]
RCEI	189 938 €/AVAC [Dominante; 1 078 714]		
AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: ratio de coste-efectividad incremental			

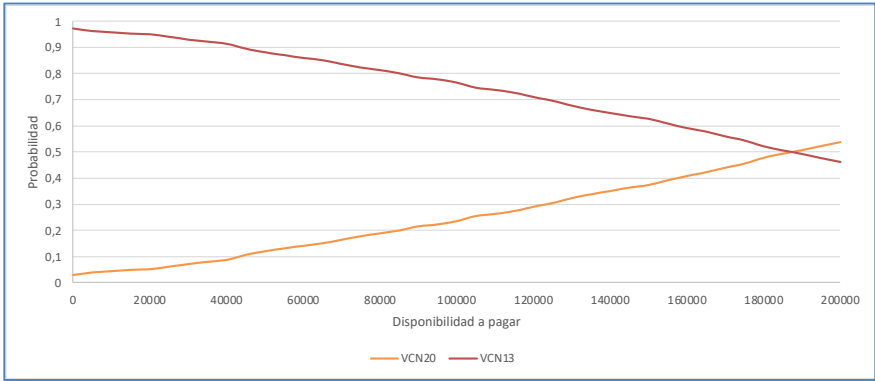
En el plano coste-efectividad incremental se confirma la variabilidad observada en la Tabla 46, concentrándose las simulaciones en el cuadrante superior-derecho (mayor efectividad y mayor coste de la VCN20 vs VCN13), especialmente por encima del valor umbral de DPA (Figura 10).

Figura 10. Plano coste-efectividad incremental de la vacunación con VCN20 frente a VCN13



Considerando una disponibilidad a pagar de 25 000 €/AVAC, la vacunación con VCN20 sería coste-efectiva, frente a la vacunación con VCN13, con tan solo un 6% de probabilidad. Esta presenta probabilidades por encima del 50% para umbrales muy superiores a la DAP estimada para España (Figura 11).

Figura 11. Curva de aceptabilidad de la vacunación con VCN20 frente a VCN13



IV.2.2. Vacunación universal de la población inmunocompetente de mayores de 65 años o más

IV.2.2.1. Resultados del caso base

En la Tabla 47 y Tabla 48 se presentan los resultados del caso base, en el que se comparó la vacunación con VCN15 o VCN20 (en solitario o en forma secuencial, es decir, seguida de una dosis de VNP23) frente a la vacunación con VNP23, en población inmunocompetente de 65 años o más.

Los resultados muestran que todas las pautas conseguirían evitar casos de ENI, NNH y NNA si se compara con la VNP23, excepto la VCN15 en el caso de la ENI (Tabla 47). Son las pautas que incluyen la VCN20 las que evitarían más casos si se comparan con las pautas análogas con VCN15 (pauta única o secuencial).

Tabla 47. Resultados del caso base. Casos de enfermedad y casos evitados (cohorte de 100 000 personas inmunocompetentes de 65 años o más)			
	ENI	NNH	NNA
Casos con VNP23	1838	7964	12 056
Casos con VCN15	1874	7932	12 007
Casos con VCN20	1703	7820	11 838
Casos con VCN15+VNP23	1676	7702	11 659
Casos con VCN20+VNP23	1554	7602	11 508
Casos evitados			
VCN15 vs VNP23	-36	32	48
VCN20 vs VNP23	134	144	218
VCN15+VNP23 vs VNP23	161	262	397
VCN20+VNP23 vs VNP23	284	362	547
ENI: enfermedad neumocócica invasiva; NNA: neumonía neumocócica ambulatoria; NNH: neumonía neumocócica hospitalizada Los casos evitados con signo negativo se interpretan como casos adicionales de la estrategia evaluada frente al comparador.			

Respecto a los resultados de coste-efectividad, la vacunación con pauta secuencial compuesta por VCN20 y VNP23 es la estrategia con menor coste, al reducir en 5.65 € el coste por paciente respecto a la VNP23, y la mayor efectividad, al presentar una mejora de 0.0053 AVAC. Mientras, la pauta en solitario con VCN20 presenta también un ahorro (2.4 € por paciente) y una mejora en salud (0.0027 AVAC), aunque ligeramente menores que la pauta secuencial (Tabla 48). Ambas se consideran estrategias dominantes.

Además, tanto la vacunación con VCN15 o con VCN15+VNP23 presentan mayor efectividad y mayor coste que la VNP23, con RCEI superior e inferior, respectivamente, al umbral de coste-efectividad estimado para España (Tabla 48).

Tabla 48. Resultados del caso base. Coste-efectividad en comparación con VNP23. Población inmunocompetente de 65 años o más

Concepto	VNP23	VCN15	VCN20	VCN15+ VNP23	VCN20+ VNP23
Coste	355.41 €	367.83 €	353.02 €	360.81 €	349.76 €
AVAC	14.2354	14.2357	14.2381	14.2388	14.2407
Coste incremental (vs. VNP23)		12.41 €	-2.40 €	5.40 €	-5.65 €
AVAC incremental (vs. VNP23)		0.0003	0.0027	0.0035	0.0053
RCEI (vs. VNP23)		36 792 €/AVAC	Dominante	1561 €/AVAC	Dominante
AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: ratio coste-efectividad incremental Precios por dosis del caso base: VCN15 = 45€; VCN20 =47.2€; VNP23 = 15.45€.					

La comparación entre todas las estrategias se puede consultar en el Anexo 6.

IV.2.2.2. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

La Tabla 49 muestra los resultados del análisis de sensibilidad donde se han variado los parámetros clave del modelo.

Respecto a las pautas únicas, este análisis pone de manifiesto que la vacunación con VCN15 solo pasa a ser una estrategia coste-efectiva al variar su precio o su efectividad frente a la NNH, o si varía la efectividad de la VNP23 frente a la ENI o la NNH. El análisis del valor umbral del precio de la VCN15 estima que el precio por dosis tendría que bajar de 45€ a 39€ para que la estrategia con VCN15 sea coste-efectiva. Por su parte, la vacunación con VCN20 siempre se presenta como una estrategia dominante o con RCEI inferiores al umbral, excepto cuando esta no tiene efectividad contra la NNH (RR=1) que se convierte en una alternativa dominada.

En relación con las pautas secuenciales, la vacunación con VCN15+VNP23 se mantiene como una estrategia coste-efectiva, excepto si su precio se reduce un 20% (36 €), que pasa a ser dominante. Respecto a la vacunación con VCN20+VNP23, esta se queda en la mayoría de las variaciones dominante y nunca deja de ser coste-efectiva.

Por otra parte, la consideración de que las nuevas vacunas conjugadas no tienen protección frente al serotipo 3 convierte a la VCN15 en dominada y al resto en alternativas coste-efectivas, aumentando la RCEI de la pauta con VCN15+VNP23, pero aún por debajo del umbral de coste-efectividad. Además, si asumimos que existe un efecto indirecto de

la vacunación en niños sobre esta población diana, las pautas secuenciales, tanto con VCN15 como con VCN20, son las únicas estrategias coste-efectivas. Las pautas únicas con estas dos nuevas vacunas conjugadas estarían dominadas por la vacunación con VNP23.

Tabla 49. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico. Población inmunocompetente de 65 años o más					
	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC) (vs VNP23)			
		VCN15	VCN20	VCN15 + VNP23	VCN20+ VNP23
Caso base		36 792	Dominante	1561	Dominante
Cobertura (%)	20	76 230	643	1562	Dominante
	50	46 811	Dominante	1561	Dominante
	75	32 763	Dominante	1561	Dominante
	100	23 261	Dominante	1560	Dominante
RR de enfermar de ENI por serotipos cubiertos (VCN15/VCN20)	0.20	21 478	Dominante	1202	Dominante
	0.30	78 118	Dominante	1902	Dominante
	0.50	Dominada	7297	3529	640
RR de enfermar de NNH por serotipos cubiertos (VCN15/VCN20)	0.44	5467	Dominante	114	Dominante
	0.66	Dominada	2317	3364	Dominante
	1	Dominada	Dominada	12361	4258
RR de enfermar de NNA por serotipos cubiertos (VCN15/VCN20)	0.44	32 998	Dominante	1292	Dominante
	0.66	39 903	Dominante	1773	Dominante
	1	46 066	321	2173	Dominante
RR de enfermar de ENI por serotipos cubiertos (VNP23)	0.44	Dominada	293	1561	Dominante
	0.66	10 972	Dominante	1561	Dominante
RR de enfermar de ENI por cualquier serotipo (VNP23)	0.546	Dominada	2566	1561	Dominante
	0.82	4782	Dominante	1561	Dominante
RR de enfermar de NNH por serotipos cubiertos (VNP23)	0.656	Dominada	5756	1561	Dominante
	0.984	2284	Dominante	1561	Dominante
RR de enfermar de NNH por cualquier serotipo (VNP23)	1	1388	Dominante	1561	Dominante
RR de enfermar de NNA por serotipos cubiertos (VNP23)	0.656	36 792	Dominante	1561	Dominante
	0.984	30 288	Dominante	1561	Dominante
RR de enfermar de NNA por cualquier serotipo (VNP23)	1	30 288	Dominante	1561	Dominante

Tabla 49. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico. Población inmunocompetente de 65 años o más

	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC) (vs VNP23)			
		VCN15	VCN20	VCN15 + VNP23	VCN20+ VNP23
Precio de la VNP23 (€) (caso base 15.45€)	12.4	45 748	232	1839	Dominante
	18.5	27 836	Dominante	1283	Dominante
Precio de la VCN15/VCN20 (€) (caso base 45€/47.2€)	VCN15=36 VCN20=37.8	19 003	Dominante	Dominante	Dominante
	VCN15=54 VCN20=56.6	54 581	1451	3296	122
RR de enfermar de ENI y NNH por serotipo 3 (no efectividad de VCN15/20 frente a este serotipo)	1	Dominada	1239	8753	1375
Considerando efecto indirecto de la vacunación en niños		Dominada	Dominada	22 214	13 451

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

IV.2.2.3. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico

En este apartado se presentan los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico para las dos estrategias dominantes (VCN20 y VCN20+VNP23). Los resultados de las otras dos restantes se pueden consultar en el Anexo 6.

El análisis de sensibilidad probabilístico mostró una gran variabilidad tanto en costes como en AVAC incrementales (Tabla 50 y Anexo 6), respecto a la vacunación con VNP23.

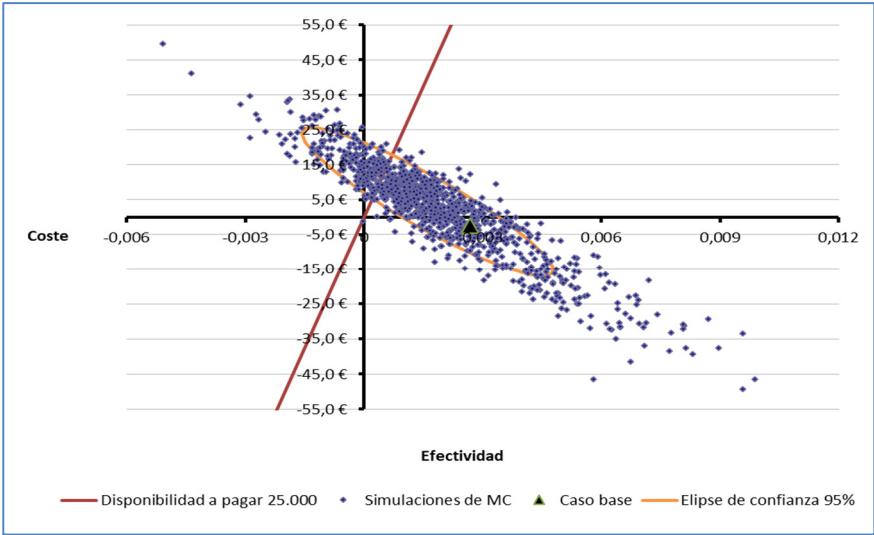
Para la vacunación con VCN20, el coste incremental varía desde -30.01 € hasta 25.37 € (para la pauta en solitario – VCN20) y desde -26.38 € hasta 23.17 € (para la pauta secuencial – VCN20+VNP23). Respecto a la efectividad incremental, esta se mueve -0.001 y 0.006 AVAC, para la pauta en solitario, y entre 0.001 y 0.008 AVAC, para la pauta secuencial. Como resultado de esta gran variabilidad, la pauta única puede llegar a ser una estrategia desde dominante a dominada, y la pauta secuencial desde dominante hasta presentar RCEI por debajo del umbral de DAP (21 261 €/AVAC) (Tabla 50).

Tabla 50. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico. Población inmunocompetente de 65 años o más. Vacunación con VCN20			
Concepto	VNP23 [IC 95%]	VCN20 [IC 95%]	VCN20+VNP23 [IC 95%]
Coste	265.47 € [103.83; 439.10]	266.43 € [113.82; 437.24]	266.82 € [124.48; 425.45]
AVAC	14.248 [14.132; 14.353]	14.249 [14.134; 14.354]	14.251 [14.136; 14.357]
Coste incremental (vs. VNP23)		4.28 € [-30.01; 25.37]	5.19 € [-26.38; 23.17]
AVAC incremental (vs. VNP23)		0.0016 [-0.001; 0.006]	0.0035 [0.001; 0.008]
RCEI (vs. VNP23)		2673 €/AVAC [Dominante; Dominada]	1486 €/AVAC [Dominante; 21 261]

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

La Figura 12 y Figura 13 muestran los planos coste-efectividad incremental para las estrategias de vacunación con VCN20 frente a VNP23. Las simulaciones para la vacunación con pauta única (Figura 12) se extienden por tres de los cuatro cuadrantes del plano (los dos superiores y el inferior-derecho), pero especialmente concentradas en los de la derecha (mayor efectividad que la VNP23), por debajo del umbral de DAP.

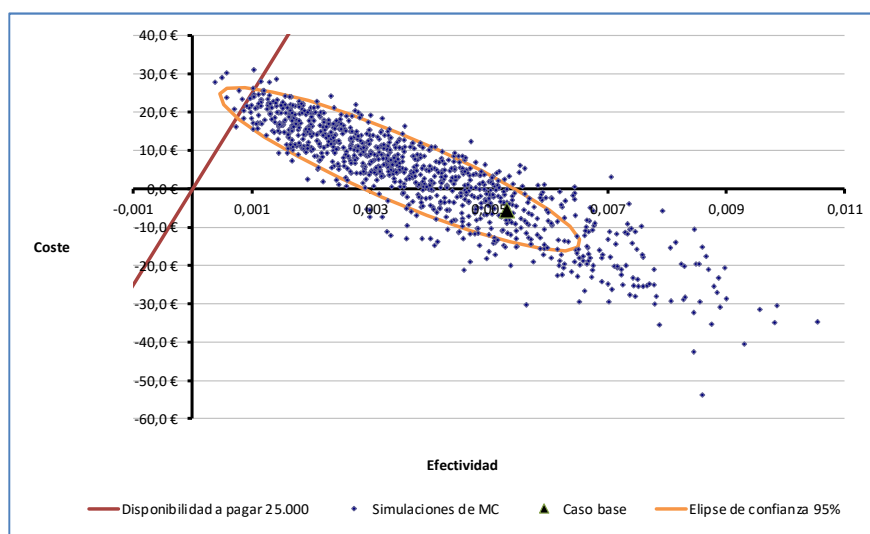
Figura 12. Plano coste-efectividad incremental de la vacunación con VCN20 vs VNP23. Población inmunocompetente de 65 años o más



Por su parte, la Figura 13 muestra como la pauta secuencial (VCN20+VNP23) se concentra en los cuadrantes de la derecha,

sugiriendo la mayor efectividad, en términos de AVAC, de esta estrategia frente a la de VNP23. Además, las simulaciones del cuadrante superior-derecho se encuentran, casi en su totalidad, por debajo del umbral de DAP estimado para España.

Figura 13. Plano coste-efectividad incremental de la vacunación con VCN20+VNP23 vs VNP23. Población inmunocompetente de 65 años o más



Las curvas de aceptabilidad muestran que, considerando el umbral estimado para España (25 000 €/AVAC), la estrategia de vacunación con VCN20 podría considerarse coste-efectiva con una probabilidad del 77.3% (Figura 14), y del 99.1% para la pauta secuencial (VCN20+VNP23), tal y como se observa en la Figura 15.

Figura 14. Curva de aceptabilidad de la vacunación con VCN20 vs VNP23. Población inmunocompetente de 65 años o más

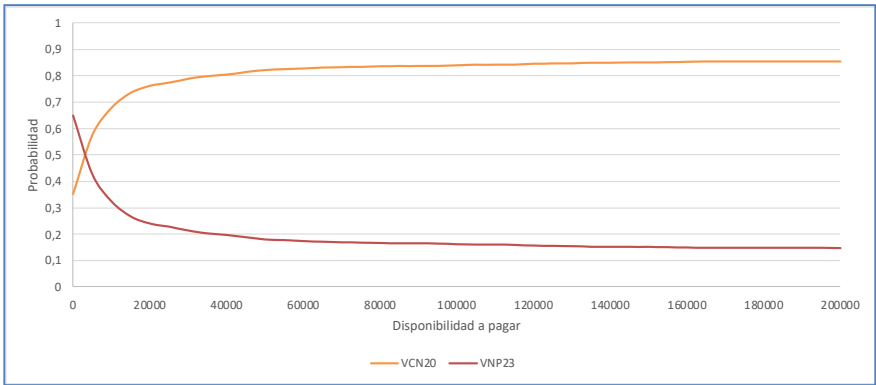
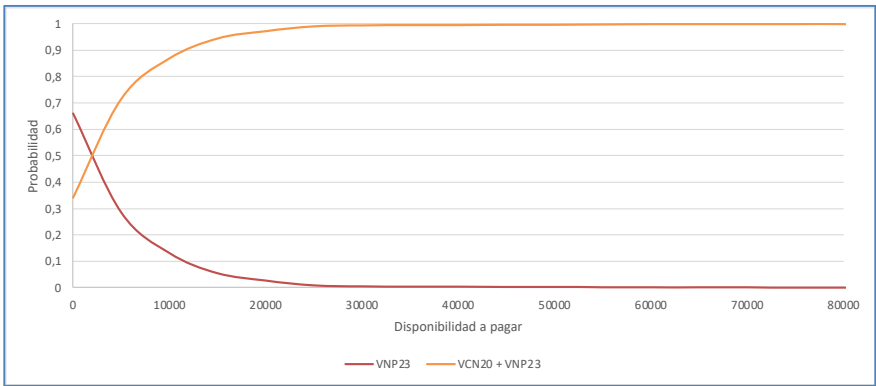


Figura 15. Curva de aceptabilidad de la vacunación con VCN20+VNP23 vs VNP23. Población inmunocompetente de 65 años o más



IV.2.2.4. Resultados del análisis de escenario: vacunación actual con VCN13

En la Tabla 51 se presentan los resultados del análisis de escenario, en el que se compararon las estrategias que incluyen las nuevas vacunas conjugadas (VCN15 o VCN20, en solitario o en forma secuencial) frente a la vacunación con VCN13, en población inmunocompetente de 65 años o más.

Todas las estrategias evaluadas reducen el coste y mejoran la efectividad en comparación con la vacunación con VCN13. Por tanto, todas ellas se presentan como alternativas dominantes.

Los resultados para las pautas secuenciales deben tomarse con cautela, ya que la efectividad de estas estrategias puede estar sobreestimada (ver el apartado III.2.4.1.). Si rebajamos la efectividad, aplicando únicamente la de las nuevas vacunas (y no la de la VNP23, pero sí consideramos el coste de esta), la RCEI de la estrategia VCN15+VNP23 pasaría a superar ligeramente el umbral de coste-efectividad (RCEI=25 204 €/AVAC), pasando a ser no coste-efectiva, mientras que el de la pauta VCN20+VNP23 pasaría a ser de 792 €/AVAC, pudiendo considerarse coste-efectiva (resultados no mostrados en tablas).

Tabla 51. Resultados del análisis de escenario. Coste-efectividad en comparación con VCN13. Población inmunocompetente de 65 años o más					
Concepto	VCN13	VCN15	VCN20	VCN15+VNP23	VCN20+VNP23
Coste	366.85 €	364.89 €	353.84 €	365.55 €	354.50 €
AVAC	14.2354	14.2359	14.2377	14.2381	14.2399
Coste incremental (vs. VCN13)		-1.96 €	-13.01 €	-1.30 €	-12.35 €
AVAC incremental (vs. VCN13)		0.0005	0.0023	0.0027	0.0045
RCEI (vs. VCN13)		Dominante	Dominante	Dominante	Dominante
AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: ratio coste-efectividad incremental Precios por dosis del caso base: VCN13 = 43; VCN15 = 45€; VCN20 =47.2€; VNP23 = 15.45€.					

IV.2.3. Vacunación universal de la población adulta inmunocomprometida

IV.2.3.1. Resultados del caso base

En la Tabla 52 y Tabla 53 se presentan los resultados del caso base, en el que se comparó la vacunación con VCN15 o VCN20 (en solitario o en forma secuencial, es decir, seguida de una dosis de VNP23) frente a la vacunación con VCN13+VNP23, en población inmunocomprometida de 18 años o más.

Los resultados muestran que solo las pautas secuenciales conseguirían evitar casos de ENI, NNH y NNA si se compara con la VCN13+VNP23 (Tabla 52), y concretamente la que incluye la VCN20 es la que evitaría más casos. La vacunación con VCN20 en solitario también lograría evitar 7 casos de ENI.

Tabla 52. Resultados del caso base. Casos de enfermedad y casos evitados (cohorte de 100 000 personas inmunocomprometidas de 18 años o más)

	ENI	NNH	NNA
Casos con VCN13+VNP23	2613	79 913	73 289
Casos con VCN15	2693	80 363	73 566
Casos con VCN20	2605	80 044	73 370
Casos con VCN15+VNP23	2605	79 843	73 245
Casos con VCN20+VNP23	2531	79 541	73 060
Casos evitados			
VCN15 vs VCN13+VNP23	-80	-449	-276
VCN20 vs VCN13+VNP23	7	-130	-80
VCN15+VNP23 vs VCN13+VNP23	7	71	44
VCN20+VNP23 vs VCN13+VNP23	81	372	229

ENI: enfermedad neumocócica invasora; NNA: neumonía neumocócica ambulatoria; NNH: neumonía neumocócica hospitalizada

Los casos evitados con signo negativo se interpretan como casos adicionales de la estrategia evaluada frente al comparador.

Respecto a los resultados de coste-efectividad, la vacunación con VCN20+VNP23 es la estrategia con menor coste, al generar un ahorro de 16.13 € por paciente respecto a la VCN13+VNP23, y con la mejora en efectividad más alta, con 0.002 AVAC adicionales. Esta se considera una estrategia dominante.

Por su parte, la vacunación con VCN15+VNP23 también presenta mayor efectividad y menor coste que la recomendación actual (VCN13+VNP23), considerándose, al igual que la anterior, una estrategia dominante.

En relación con las pautas únicas, la vacunación con VCN20 genera un menor coste por paciente, pero también una menor efectividad, mientras que la pauta única con VCN15 se considera una estrategia dominada por la pauta secuencial actual (más costosa y menos efectiva) (Tabla 53).

Tabla 53. Resultados del caso base. Coste-efectividad. Población inmunocomprometida de 18 años o más

Concepto	VCN13+VNP23	VCN15	VCN20	VCN15+VNP23	VCN20+VNP23
Coste	1 168.82 €	1 170.64 €	1 155.07 €	1 166.80 €	1 152.69 €
AVAC	26.1631	26.1610	26.1629	26.1634	26.1651
Coste incremental (vs. VCN13+VNP23)		1.82 €	-13.76 €	-2.02 €	-16.13 €
AVAC incremental (vs. VCN13+VNP23)		-0.0021	-0.0003	0.0003	0.0020
RCEI (vs. VCN13+VNP23)		Dominada	- coste, - efectiva	Dominante	Dominante

AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: ratio coste-efectividad incremental
Precios por dosis del caso base: VCN13 = 43€; VCN15 = 45€; VCN20 = 47.2€; VNP23 = 15.45€.
Datos calculados con más decimales de los mostrados.

La comparación entre todas las estrategias se puede consultar en el Anexo 6.

IV.2.3.2. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

Los resultados del análisis de sensibilidad determinístico ponen de manifiesto la robustez de los resultados del caso base (Tabla 54). Existen algunas excepciones como las siguientes:

Respecto a las pautas en solitario, en el caso de la VCN15, ninguna variación de las expuestas inclina la balanza hacia esta estrategia. Respecto a la VCN20, tres variaciones convierten a esta pauta en dominante frente a la recomendación actual: aumentar el RR de enfermar de NNA, en relación con la VNP23, a 0.984 o 1, y reducir el RR de enfermar de NNH por serotipos cubiertos por la VCN20 a 0.44.

Por su parte, la pauta secuencial con VCN15 es dominante en la mayoría de los casos. La pauta secuencial con VCN20 siempre es dominante.

Cuando suponemos la existencia de un efecto indirecto de la vacunación en niños sobre esta población, las estrategias serían coste-efectivas (VCN15) o dominantes (VCN20, VCN15+VNP23 o VCN20+VNP23).

Tabla 54. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico. Población adulta inmunodeprimida

	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC) (vs VCN13+VNP23)			
		VCN15	VCN20	VCN15+VNP23	VCN20+VNP23
Caso base		Dominada	-coste, -efectiva	Dominante	Dominante
Cobertura (%)	20	Dominada	-coste, -efectiva	Dominante	Dominante
	75	Dominada	-coste, -efectiva	Dominante	Dominante
	100	Dominada	-coste, -efectiva	Dominante	Dominante
RR de enfermar de ENI por serotipos cubiertos (VCN15/VCN20)	0.20	Dominada	-coste, -efectiva	Dominante	Dominante
	0.30	Dominada	-coste, -efectiva	Dominante	Dominante
	0.50	Dominada	-coste, -efectiva	Dominante	Dominante
RR de enfermar de NNH por serotipos cubiertos (VCN15/VCN20)	0.44	Dominada	Dominante	Dominante	Dominante
	0.66	Dominada	-coste, -efectiva	Dominante	Dominante
	1	Dominada	Dominada	8800	Dominante
RR de enfermar de NNA por serotipos cubiertos (VCN15/VCN20)	0.44	Dominada	-coste, -efectiva	Dominante	Dominante
	0.66	Dominada	-coste, -efectiva	Dominante	Dominante
	1	Dominada	-coste, -efectiva	Dominante	Dominante
RR de enfermar de ENI por serotipos cubiertos (VNP23)	0.44	Dominada	-coste, -efectiva	Dominante	Dominante
	0.66	Dominada	-coste, -efectiva	Dominante	Dominante
RR de enfermar de ENI por cualquier serotipo (VNP23)	0.52	Dominada	-coste, -efectiva	Dominante	Dominante
	0.78	-coste, -efectiva	-coste, -efectiva	Dominante	Dominante
RR de enfermar de NNH por serotipos cubiertos (VNP23)	0.656	Dominada	Dominada	Dominante	Dominante
	0.984	-coste, -efectiva	Dominante	Dominante	Dominante
RR de enfermar de NNH por cualquier serotipo (VNP23)	1	-coste, -efectiva	Dominante	Dominante	Dominante
RR de enfermar de NNA por serotipos cubiertos (VNP23)	0.656	Dominada	-coste, -efectiva	Dominante	Dominante
	0.984	Dominada	-coste, -efectiva	Dominante	Dominante
RR de enfermar de NNA por cualquier serotipo (VNP23)	1	-coste, -efectiva	-coste, -efectiva	Dominante	Dominante
Precio de la VCN13 (€) (caso base 43€)	34.4	Dominada	-coste, -efectiva	5927	Dominante
	51.6	-coste, -efectiva	-coste, -efectiva	Dominante	Dominante

Tabla 54. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico. Población adulta inmunodeprimida

	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC) (vs VCN13+VNP23)			
		VCN15	VCN20	VCN15+VNP23	VCN20+VNP23
Precio de la VNP23 (€) (caso base 15.45€)	12.4	Dominada	-coste, -efectiva	Dominante	Dominante
	18.5	-coste, -efectiva	-coste, -efectiva	Dominante	Dominante
Precio de la VCN15/VCN20 (€) (caso base 45€/47.2€)	VCN15=36 VCN20=37.8	-coste, -efectiva	-coste, -efectiva	Dominante	Dominante
	VCN15=54 VCN20=56.6	Dominada	-coste, -efectiva	6503	Dominante
Edad de comienzo de la vacunación	20	Dominada	-coste, -efectiva	Dominante	Dominante
	30	Dominada	-coste, -efectiva	Dominante	Dominante
	40	Dominada	-coste, -efectiva	Dominante	Dominante
	50	Dominada	-coste, -efectiva	Dominante	Dominante
Considerando efecto indirecto de la vacunación en niños		4760	Dominante	Dominante	Dominante

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

IV.2.3.3. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico

En este apartado se presentan los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico para las dos estrategias que resultaron dominantes (VCN15+VNP23 y VCN20+VNP23). Los resultados del resto se pueden consultar en el Anexo 6.

El análisis de sensibilidad probabilístico confirmó los resultados del caso base (Tabla 55, Tabla 56 y Anexo 6).

El coste incremental de la vacunación con VCN15+VNP23 puede variar desde -8.93 € hasta 4.49 €, y la efectividad incremental entre 0.0001 y 0.001 AVAC, haciendo que esta pauta secuencial pueda considerarse desde dominante hasta no coste-efectiva, al poder presentar RCEI superiores al umbral de DAP (Tabla 55).

Tabla 55. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico. Población adulta inmunodeprimida. Vacunación con VCN15+VNP23		
Concepto	VCN13+VNP23 [IC 95%]	VCN15+VNP23 [IC 95%]
Coste	1170.33 € [1050.54; 1301.31]	1168.26 € [1048.03; 1299.29]
AVAC	26.165 [26.047; 26.302]	26.165 [26.048; 26.302]
Coste incremental		-2.06 € [-8.93; 4.49]
AVAC incremental		0.0003 [0.0001; 0.001]
RCEI	Dominante [Dominante; 78 131]	
AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: ratio coste-efectividad incremental		

En la Figura 16 se confirman estos resultados. Las simulaciones se concentran en los cuadrantes de la derecha, presentando a esta estrategia como más efectiva frente al comparador (VCN13+VNP23), pero pudiendo generar mayores o menores costes que esta.

Esta estrategia se puede considerar coste-efectiva, bajo el umbral de DAP de 25 000 €/AVAC, al 95.9% de probabilidad (Figura 17).

Figura 16. Plano coste-efectividad incremental de la vacunación con VCN15+VNP23 vs VCN13+VNP23. Población adulta inmunodeprimida

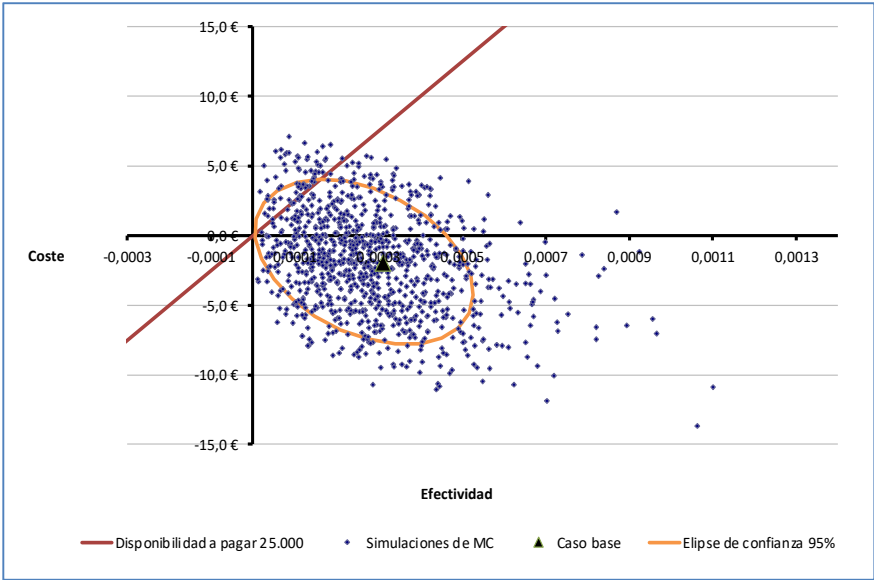
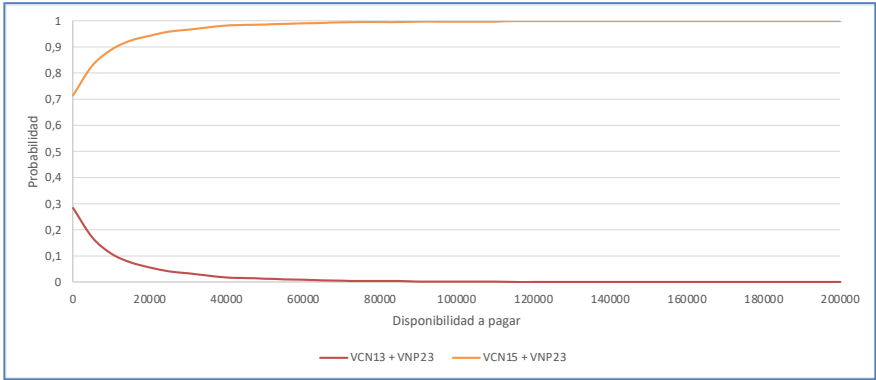


Figura 17. Curva de aceptabilidad de la vacunación con VCN20+VNP23 vs VNP23. Población inmunocompetente de 65 años o más

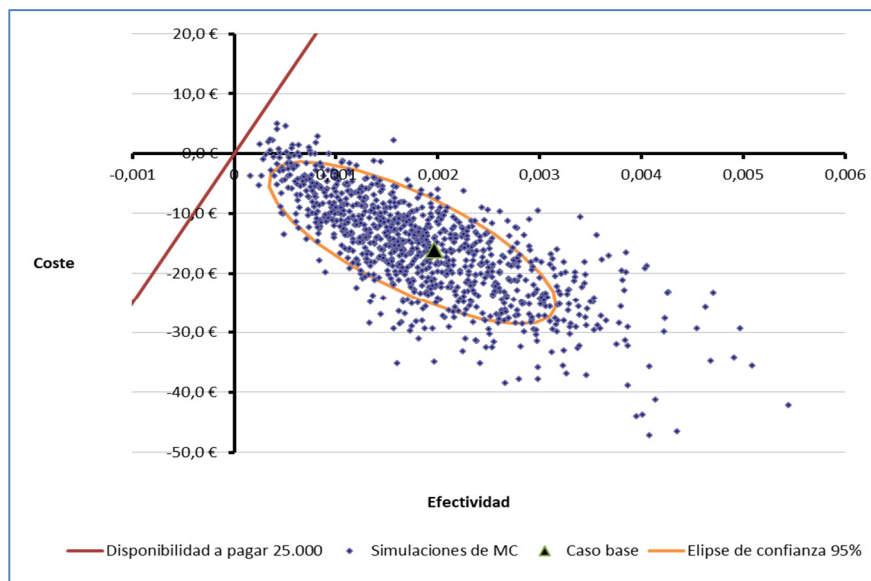


Para la vacunación con VCN20+VNP23, el coste incremental puede variar desde -32.46 € hasta -0.36 €, mientras que la efectividad incremental lo puede hacer entre 0.0005 y 0.004 AVAC. A pesar de esta variabilidad observada, la pauta secuencial siempre resulta ser dominante frente a la recomendación actual para esta población (Tabla 56).

Tabla 56. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico. Población adulta inmunodeprimida. Vacunación con VCN20+VNP23		
Concepto	VCN13+VNP23 [IC 95%]	VCN20+VNP23 [IC 95%]
Coste	1166.32 € [1042.31; 1320.22]	1151.33 € [1023.06; 1302.92]
AVAC	26.173 [26.047; 26.298]	26.174 [26.049; 26.300]
Coste incremental		-14.96 € [-32.46; -0.36]
AVAC incremental		0.0018 [0.0005; 0.004]
RCEI	Dominante [Dominante; Dominante]	
AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: ratio coste-efectividad incremental		

La Figura 18 muestra el plano coste-efectividad incremental para las estrategias de vacunación secuenciales con VCN20 y VCN13. Las simulaciones se concentran en casi su práctica totalidad en el cuadrante inferior-derecho, presentando a la estrategia VCN20+VNP23 como dominante frente a la compuesta por VCN13+VNP23.

Figura 18. Plano coste-efectividad incremental de la vacunación con VCN20+VNP23 vs VCN13+VNP23. Población adulta inmunodeprimida



IV.2.4. Resultados del análisis de impacto presupuestario

El análisis de impacto presupuestario estimó cuál sería el coste al que tendría que hacer frente el SNS si se sustituyeran las recomendaciones vacunales, que se aplican en la actualidad, por las estrategias evaluadas para cada población diana. En algunos de los casos, como se verá a continuación, la sustitución de las estrategias incluidas actualmente en el calendario vacunal, por alguna de las pautas evaluadas, supondría ahorros para el SNS, en un horizonte temporal de cinco años. El coste de las nuevas vacunas podría verse compensado por la reducción en el número de casos, y sus consecuentes costes asociados, lo que permitiría ahorrar costes.

IV.2.3.1. Vacunación universal de la población pediátrica

El análisis de impacto presupuestario a 5 años estimó que, en comparación con la VCN13, la VCN15 generaría un ahorro de más de 4.2 millones de euros, mientras que la VCN20 (alternativa no coste-efectiva, según la evaluación económica realizada en este informe) generaría un

coste adicional para el SNS que se situaría en torno a los 92.2 millones de euros (Tabla 57).

Tabla 57. Impacto presupuestario neto en población pediátrica menor de 5 años		
Año	VCN15 (vs VCN13)	VCN20 (vs VCN13)
1	1 972 563.41 €	21 911 891.86 €
2	-1 268 195.09 €	17 927 362.67 €
3	-1 450 168.45 €	17 664 126.46 €
4	-1 638 122.28 €	17 439 078.79 €
5	-1 831 960.79 €	17 240 261.39 €
Acumulado	-4 215 883.21 €	92 182 721.16 €

La vacunación con VCN13 y VCN15 se administra en 3 dosis, mientras que la VCN20 se administra en 4 dosis.

IV.2.3.2. Vacunación universal de la población inmunocompetente de 65 años o más

En el caso de la población inmunocompetente de 65 años o más, se ha evaluado el impacto presupuestario, a 5 años, para cuatro estrategias de vacunación, que se han comparado con la recomendación actual (VNP23). Además, las pautas secuenciales se han comparado con la estrategia aplicada en algunas comunidades autónomas españolas (VCN13).

La estrategia basada en una pauta única con VCN20 es la que presenta el menor impacto presupuestario neto en comparación con la VNP23 (53 millones de euros) (Tabla 58). Por su parte, la sustitución por la vacunación con VCN15+VNP23 conllevaría el mayor coste adicional (93.1 millones de euros), seguida de la pauta secuencial con VCN20 (91.2 millones de euros) (Tabla 58). La estrategia con VCN15 (alternativa no coste-efectiva, según la evaluación económica de este informe) presenta un impacto presupuestario neto de 56.8 millones de euros.

Tabla 58. Impacto presupuestario neto (frente a VNP23) en población inmunocompetente de 65 años o más				
Año	VCN15	VCN20	VCN15+VNP23	VCN20+VNP23
1	11 393 997.93 €	12 242 282.04 €	19 992 514.14 €	20 840 798.25 €
2	11 395 655.19 €	11 457 314.03 €	19 357 128.26 €	19 601 594.01 €
3	11 401 960.68 €	10 664 949.75 €	18 719 845.88 €	18 351 327.83 €

Tabla 58. Impacto presupuestario neto (frente a VNP23) en población inmunocompetente de 65 años o más

Año	VCN15	VCN20	VCN15+VNP23	VCN20+VNP23
4	11 452 326.90 €	9 907 772.16 €	18 150 001.62 €	17 162 431.12 €
5	11 130 580.27 €	8 736 056.47 €	16 915 272.62 €	15 269 626.36 €
Acumulado	56 774 520.97 €	53 008 374.45 €	93 134 762.51 €	91 225 777.57 €

El impacto presupuestario neto considerando como pauta actual la VCN13 se puede consultar en la Tabla 59. Al igual que en el caso anterior, la estrategia con VCN20 es la que menor impacto presupuestario tendría con 418.2 mil euros adicionales en comparación con la VCN13, reportando ahorros a partir del cuarto año.

Tabla 59. Impacto presupuestario neto (frente a VCN13) en población inmunocompetente de 65 años o más

Año	VCN15	VCN20	VCN15+VNP23	VCN20+VNP23
1	771 167.37 €	1 619 451.48 €	9 369 683.58 €	10 217 967.69 €
2	622 104.76 €	866 570.52 €	8 490 259.95 €	8 734 725.71 €
3	471 007.39 €	102 489.33 €	7 600 787.17 €	7 232 269.11 €
4	320 592.93 €	-666 951.53 €	6 733 938.01 €	5 746 368.83 €
5	142 207.20 €	-1 503 361.06 €	5 544 604.48 €	3 898 962.19 €
Acumulado	2 327 079.65 €	418 198.75 €	37 739 273.18 €	35 830 293.53 €

IV.2.3.3. Vacunación universal de la población adulta inmunocomprometida

El análisis de impacto presupuestario a 5 años, en población adulta inmunocomprometida (desde el momento en el que se comienza a vacunar a la población diana (18 años)), muestra que la sustitución de la pauta secuencial recomendada actualmente (VCN13+VNP23) por las estrategias dominantes, según la evaluación económica realizada en este informe, generaría ahorros de aproximadamente 39.3 mil euros, con la pauta VCN20+VNP23, y costes adicionales para el SNS de aproximadamente 7.7 mil de euros, con la pauta VCN15+VNP23 (Tabla 60).

Mientras, las estrategias de vacunación con pauta única (alternativas menos efectivas, en términos de AVAC, que el comparador, según la evaluación económica de este informe) generarían una reducción del coste de 154.4 mil euros (VCN15) o 207.8 mil euros (VCN20).

Tabla 60. Impacto presupuestario neto (frente a VCN13+VNP23) en población inmunocomprometida de 18 años o más

Año	VCN15	VCN20	VCN15+VNP23	VCN20+VNP23
1	-42 023.65 €	-37 469.37 €	4140.26 €	8694.55 €
2	-36 493.23 €	-39 372.25 €	2865.17 €	615.37 €
3	-31 163.87 €	-41 627.57 €	1591.37 €	-7597.95 €
4	-24 954.71 €	-43 330.13 €	206.12 €	-16 228.53 €
5	-19 741.21 €	-46 045.19 €	-1094.38 €	-24 779.81 €
Acumulado	-154 376.67 €	-207 844.50 €	7708.54 €	-39 296.37 €

IV.3. Aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales

La búsqueda manual de alcance se llevó a cabo entre el 02/05/2023 y el 11/05/2023 y se amplió entre el 15/11/2023 y el 17/11/2023. En esta consulta en las bases de datos electrónicas y webs, no se identificaron artículos potencialmente relevantes para ser analizados en detalle a texto completo.

No se encontró ningún resultado relevante que identifique consideraciones de pacientes, sociales, legales y organizacionales y ambientales relacionadas con la vacunación sistemática frente a EN con las vacunas antineumocócicas VCN15 y VCN20. Por tanto, se consideró que la definición de alcance no mostró incertidumbres de relevancia suficientes para la realización de una revisión sistemática o estudio específico adicional.

IV.4. Necesidades de investigación

IV.4.3. Análisis de las necesidades de investigación identificadas en las RS realizadas para el presente informe

A día de hoy no existe evidencia directa de la efectividad de las nuevas vacunas conjugadas, por lo que todas las evaluaciones económicas publicadas parten del supuesto de la no inferioridad con la VCN13,

basado en estudios de inmunogenicidad (67). Se necesitan estudios observacionales con datos de la vida real (real-world data) para evaluar independientemente y con rigor el impacto de las nuevas vacunas conjugadas, pero también de la vacuna polisacárida VNP23, cuya efectividad frente a las neumonías adquiridas en comunidad ha sido cuestionada por estudios recientes (69,70).

Para alimentar los modelos de coste-efectividad se necesitan datos epidemiológicos de cada país acerca de las incidencias, proporción de los serotipos y mortalidad, relacionados con las enfermedades prevenibles por las vacunas. Además, las evaluaciones económicas deberían realizarse sin la participación de la industria farmacéutica para evitar los conflictos de interés.

IV.4.4. Revisión de los estudios específicos sobre necesidades de investigación y medidas de resultado estándares

No se encontraron estudios específicos sobre las necesidades de investigación y medidas de resultado estándares relacionadas con el coste-efectividad de la vacunación universal frente a EN con las nuevas vacunas conjugadas frente a 15 y 20 serotipos.

Sin embargo, se identificó un estudio, sobre medidas de resultados, que se describe a continuación. En la búsqueda de la base de datos COMET se encontró un estudio, Kaufman et al. 2017 (71), en él se identifica mediante la metodología Delphi los dominios a medir más importantes en estudios que evalúen la reticencia a la vacunación para los diferentes actores implicados en la vacunación infantil (familiares, cuidadores, profesionales sanitarios, investigadores y decisores). Los dominios priorizados fueron:

- 1) El nivel de conocimiento o comprensión de los familiares o cuidadores.
- 2) El estado de vacunación de los/las menores, así como el comportamiento de sus familiares o cuidadores en relación con la vacunación.
- 3) El nivel de participación comunitaria, que incluye estrategias de movilización social.
- 4) En el dominio de “Actitudes o creencias”, se identificaron resultados específicos, entre los cuales se destacó “la confianza en la seguridad y eficacia de las vacunas” como la medida que recibió la calificación más alta en términos de importancia.

V. Discusión

El objetivo principal de este informe era responder a la pregunta de si sería coste-efectivo sustituir la vacunación actual frente a la EN en niños y adultos por las nuevas vacunas conjugadas frente a 15 y 20 serotipos. Para ello se ha realizado a) una revisión sistemática de la evidencia, b) un modelo de coste-efectividad por cada población considerada y c) un análisis de impacto presupuestario.

A continuación, se comentan los aspectos más destacados de los hallazgos de este informe, así como sus fortalezas y limitaciones.

V.1. Evidencia del coste-efectividad

La revisión sistemática de las evaluaciones económicas se dividió en bloques según la población vacunada: vacunación universal de niños menores de 5 años, vacunación universal de mayores y vacunación universal de adultos con riesgo de padecer ENI. Las vacunas conjugadas frente a 15 y 20 serotipos se han autorizado en Europa recientemente, por lo que la evidencia económica es relativamente limitada.

Los beneficios de los programas de vacunación se ven afectados tanto por la efectividad de la vacuna frente a ENI, NNN u OMA, como por la incidencia y la proporción de los serotipos cubiertos para cada enfermedad. A día de hoy no existe evidencia directa de la efectividad de las nuevas vacunas conjugadas, por lo que todas las evaluaciones económicas publicadas parten del supuesto de la no inferioridad con al VCN13, basado en estudios de inmunogenicidad (67). Los datos de efectividad frente a los serotipos incluidos en cada vacuna se combinan con incidencias de las enfermedades consideradas y sus tasas de mortalidad, y finalmente con la cobertura de los serotipos, es decir, el porcentaje de los casos causados por serotipos incluidos en cada vacuna. A pesar de que exista relativo acuerdo sobre la efectividad de las vacunas conjugadas, el resto de los datos depende en gran medida de la situación epidemiológica del país. Estos datos no siempre son disponibles, lo que añade incertidumbre y variabilidad a los resultados de las modelizaciones.

Se identificaron seis evaluaciones económicas que abordaron la vacunación en población infantil con las nuevas vacunas conjugadas. Todas ellas estuvieron financiadas por los fabricantes de la nueva vacuna conjugada (Pfizer o MSD) y solo un estudio no declaró conflicto de interés.

Los resultados fueron, en general, bastante homogéneos, con las nuevas vacunas conjugadas siendo coste-efectivas o dominantes sobre la VCN13, para diferentes países europeos, Estados Unidos y Japón, y habiendo sido realizadas con diferentes tipos de modelos (Markov, probabilísticos, de transmisión dinámica). El resultado fue no coste-efectivo solo en un estudio, financiado por el fabricante de la VCN20, en el que se compara la VCN15 con una pauta de 2+1 dosis frente a la VCN13 con una pauta de 1+1 dosis (56). La evaluación económica identificada para España y financiada por el fabricante de la VCN15, concluye que esta nueva vacuna es coste-efectiva frente a la VCN13, con un RCEI de 3582 €/AVAC, habiendo sido realizado el análisis desde la perspectiva del SNS, con un seguimiento de toda la población para un horizonte temporal de 100 años (57).

Para la población de mayores, se identificaron diez evaluaciones económicas publicadas hasta agosto 2023. Los ocho estudios realizados en Europa, incluido uno de España, son todos financiados por uno de los fabricantes de la vacuna conjugada (Pfizer o MSD). Estos estudios, al comparar la nueva vacuna conjugada con la situación actual (VNP23 o VCN13 o combinación de las dos vacunas), concluyen sin excepción a favor de la nueva vacuna conjugada (VCN15 o VCN20), que llega en la mayoría de los casos a ser dominante (más efectiva y menos costosa que el comparador). Un estudio de Japón independiente llega a la misma conclusión (60), mientras que otro estudio independiente de EEUU concluye que ni la VCN20 ni la VCN15 son coste-efectivas en comparación con la situación actual (VNP23 + VCN13) (61). Esta discrepancia en las conclusiones se puede deber a las diferencias en los parámetros clave usados, destacando el precio elevado de las vacunas en el estudio estadounidense y la efectividad de la VNP23 frente a ENI más alta que en el resto de los estudios, lo que desfavorece a las nuevas vacunas evaluadas. Además, cuatro estudios compararon las nuevas vacunas conjugadas entre sí, e independientemente del financiador concluyeron a favor de la VCN20.

La población en riesgo fue evaluada en cinco estudios realizados en Europa, cuatro de ellos en conjunto con la población general mayor. Todos estos estudios fueron financiados por uno de los fabricantes de las nuevas vacunas conjugadas y todos concluyen a favor de la nueva VCN evaluada, cuando se compara con la situación actual de cada país. La comparación entre VCN20 y VCN15 resulta a favor de la VCN20, independientemente del financiador.

V.2. Modelo de coste-efectividad

El modelo económico de este informe simuló diferentes estrategias de vacunación para tres diferentes poblaciones: niños, mayores de 65 años y adultos en riesgo (inmunocomprometidos). En los casos base se utilizó como comparador la situación actual para cada población, es decir, la vacunación con VCN13 en niños, con VNP23 en mayores de 65 años y con VCN13+VNP23 en grupos de riesgo. Se aplicaron las incidencias más recientes disponibles, del año 2022, publicadas en el Boletín Epidemiológico Semanal en diciembre de 2023 (37), ya que se ha observado una tendencia a volver a las incidencias prepandémicas y en algunos casos incluso a superarlas (ej. casos causados por el serotipo 3).

En la población pediátrica se observó que las nuevas vacunas conjugadas evitarían más casos de ENI, NNH, NNA y OMA que la estrategia actual con VCN13. Al calcular la ratio de coste-efectividad incremental (RCEI) en comparación con VCN13, se puede afirmar que la estrategia con VCN15 sería dominante (más efectiva y menos costosa), mientras que la estrategia con VCN20 no sería coste-efectiva, teniendo en cuenta el umbral de coste-efectividad de España (25 000 €/AVAC). Estos resultados van en línea con los hallazgos de la RS en cuanto a la estrategia con VCN15 (16,55,58). En cuanto a la sustitución de la VCN13 por VCN20, nuestro modelo valora esta estrategia como no coste-efectiva (demasiado cara para los beneficios adicionales), en contra de las conclusiones del modelo publicado para Reino Unido (56). La conclusión del presente modelo puede explicarse por el número de dosis administradas con esta vacuna, ya que recientemente se ha aprobado que la pauta vacunal con VCN20 en España es de cuatro dosis (11). Esta estrategia de vacunación pasaría a ser una estrategia coste-efectiva si su precio disminuyera a 36.6 €.

Para la población de mayores de 65 años, los resultados del modelo confirman los hallazgos de la RS de este informe. Las nuevas vacunas conjugadas aportan más beneficios en términos de AVAC que la estrategia actual (vacunación con VNP23). Las estrategias con VCN20 (administrada sola o en secuencia con VNP23) son menos costosas que la estrategia actual. Por un lado, desde el punto de visto estrictamente económico, sería recomendable vacunar a la población mayor de 65 años con VCN20. Por otro lado, los resultados de coste-efectividad parecen indicar que la estrategia de vacunación óptima sería la secuencial, en la que se aplica primero la VCN20 y posteriormente VNP23, ya que esta estrategia aporta más beneficios que la aplicación de VCN20 sola. Sin embargo, hay que interpretar estos resultados con cuidado, porque la

efectividad de la vacunación secuencial con VCN20 y VNP23 no está establecida y, por lo tanto, en el modelo se suman los efectos de las dos vacunas, y no se tiene en cuenta la posible no adherencia a la pauta completa. En realidad, los efectos de la vacunación secuencial pueden ser menores y harían falta estudios con datos del mundo real de nuestro contexto para confirmar los supuestos del modelo. A día de hoy, y con los datos disponibles, se puede afirmar que la vacunación con VCN20 (en pauta única o secuencial) es más efectiva y menos costosa que la vacunación actual en la población de mayores de 65 años inmunocompetentes. Respecto a las estrategias que incluyen la VCN15, la pauta secuencial se presenta como una estrategia coste-efectiva frente a VNP23, mientras que la pauta en solitario se podría considerar coste-efectiva si su precio se redujera hasta los 39 €.

Debido a un fuerte aumento de casos de EN por el serotipo 3 en los últimos años en España (37), se simuló un escenario, en el que la vacunación no tendría ninguna efectividad protectora contra ese serotipo. Se pudo observar que en la población pediátrica no cambiarían las conclusiones del análisis, es decir, sigue dominante la estrategia con VCN15, mientras que, en la población de mayores de 65 años, las estrategias con VCN20 dejan de ser dominantes para ser coste-efectivas, la pauta secuencial con VCN15 sigue siendo coste-efectiva y la estrategia con VCN15 quedaría dominada (menos efectiva y más costosa) por la estrategia actual.

Por último, para la población adulta inmunocomprometida, la evaluación económica encontró que las pautas secuenciales dominan a la pauta actualmente recomendada (VCN13+VNP23). No obstante, sería recomendable vacunar a esta población con la estrategia compuesta por VCN20+VNP23, ya que es la que mayor efectividad incremental reporta a un menor coste, dominando al resto de alternativas evaluadas.

Las recomendaciones actuales establecen que la primera dosis de vacunación a esta población se debe administrar en el momento del diagnóstico. Sin embargo, este supuesto no se pudo tener en cuenta en el modelo, dada la complejidad de determinar el momento en el que se diagnostica a cada individuo, y, en su lugar, se asumió que toda la cohorte se vacuna a los 18 años. Este supuesto se varió en el análisis de sensibilidad, estableciendo la edad de vacunación a los 20, 30, 40 y 50 años, sin observar cambios en las conclusiones del modelo.

V.3. Futuras consideraciones

La VCN13 ha demostrado ser eficaz en la prevención de enfermedades neumocócicas asociadas a los serotipos incluidos, y se espera que las VCN15 y VCN20, al abarcar un mayor número de serotipos, mantengan un rendimiento similar. Actualmente, hay varios ensayos clínicos en curso para estudiar la seguridad e inmunogenicidad de las nuevas vacunas conjugadas (www.clinicaltrials.gov). Sin embargo, hacen falta estudios observacionales con datos de la vida real (real-world data) para evaluar independientemente y con rigor el impacto de las nuevas vacunas conjugadas, pero también de la vacuna polisacárida VNP23. La incertidumbre en la efectividad de la VNP23 frente a la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) agrega complejidad a la evaluación del coste-efectividad, ya que algunos estudios sugieren una efectividad limitada (69,70). La variabilidad en la efectividad de la VNP23 puede impactar la ratio de coste-efectividad incremental de las VCN15 y VCN20.

Con la introducción de nuevas vacunas de mayor valencia se ha descrito el fenómeno del reemplazo de serotipos vacunales (6,38,72). Según los datos de ECDC, entre los años 2014 y 2018 hubo un fuerte aumento de los serotipos 8 y 3 (4), y esta tendencia está confirmada con los datos más recientes de 2022 de España (37). Aunque se prevé que los serotipos adicionales en las VCN de mayor valencia tendrán un rendimiento similar a la VCN13 en términos de prevención de la enfermedad, es posible que la eficacia de la VCN20 y/o la VCN15 pueda diferir de la VCN13. De hecho, ya en 2017 un estudio simuló vacunas de valencia creciente y exploró su capacidad para reducir la transmisión de los serotipos vacunales en los 10 años siguientes a su introducción. Los modelos considerados predijeron que la valencia adicional reduciría los efectos indirectos de la vacuna y, por tanto, el efecto global de la vacuna tanto en niños como en adultos (73). Por otro lado, algunos estudios han sugerido que la VCN15 podría tener mejor inmunogenicidad para el serotipo 3 que la VCN13, tanto en niños como en adultos inmunocompetentes mayores de 50 años (14,74). Si se confirma que estos efectos llevan a una mejor efectividad protectora de la VCN15, también podría mejorar la relación de coste-efectividad de esta vacuna.

Además, la relación entre la efectividad de las VCN y la resistencia antibiótica se suma a la complejidad de la discusión (75). Mientras que las VCN, incluidas las VCN15 y VCN20, han demostrado ser efectivas para controlar la carga de enfermedad invasiva y no invasiva, la preocupación por la posible sustitución por serotipos no incluidos en la vacuna, especialmente aquellos con resistencia antibiótica, destaca la necesidad

de una vigilancia continua. Los futuros análisis de coste-efectividad de las nuevas vacunas conjugadas se beneficiarían enormemente de los datos del mundo real dinámicos que demuestren su impacto, pero también la evolución en el tiempo.

La discusión sobre la eficiencia de las futuras vacunas con serotipos adicionales es multifacética y presenta desafíos significativos. La necesidad de datos del mundo real que respalden el impacto de estas nuevas vacunas en la práctica clínica y en la salud pública es evidente. La evaluación cuidadosa de la efectividad relativa, el riesgo de sustitución de serotipos y la interacción con la resistencia antibiótica será esencial para informar políticas de vacunación efectivas y sostenibles.

V.4. Actualización del informe

No se ha encontrado, en la actualidad, ningún estudio o informe en marcha relacionado con el coste-efectividad de la vacunación frente a EN con las nuevas vacunas conjugadas VCN15 y VCN20. Sin embargo, dado que la tasa de publicaciones relacionadas va en aumento, se propone: 1) establecer un sistema de alerta bibliográfica para el seguimiento de publicaciones potencialmente relevantes que pudieran ser de interés de cara a la posible revisión/actualización de este informe; y 2) emitir una actualización sobre la situación de las pruebas científicas disponibles, en 5 años (2029). Esta fecha propuesta no constituye sino una sugerencia al panel de expertos en vacunas del SNS y a la propia Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad.

VI. Conclusiones

La evidencia disponible en la literatura científica es limitada y proviene de estudios realizados en Europa, EEUU y Japón, mayoritariamente financiados por los fabricantes de las nuevas VCN. La mayoría de las evaluaciones económicas publicadas concluyen que las estrategias de vacunación que incluyen las nuevas VCN son coste-efectivas o dominantes:

- En población infantil las nuevas VCN son coste-efectivas o dominantes respecto de la VCN13. La evaluación económica identificada para España concluye que la VCN15 es coste-efectiva.
- Para la población de mayores de 65 años, la mayoría de los estudios concluyen que la nueva VCN evaluada (VCN15 o VCN20) es dominante o coste-efectiva en comparación con la estrategia actual de cada país. Las comparaciones de las nuevas VCN entre sí, incluyendo un estudio en España, concluyen a favor de la VCN20, independientemente del financiador.
- Para la población con factores de riesgo, todas las evaluaciones económicas concluyen a favor de las nuevas VCN comparadas con las recomendaciones actuales de cada país, y a favor de la VCN20 cuando se compara con la VCN15, independientemente del financiador.

Los resultados del modelo de coste-efectividad, realizado para este informe, sugieren que en España:

- En la población infantil la vacunación con VCN15 es una estrategia más efectiva y menos costosa (dominante) frente a la actual con VCN13. La vacunación con VCN20, aparte de suponer una dosis adicional, no es coste-efectiva frente a VCN13. Podría ser coste-efectiva si su precio disminuyera un 22%.
- En las personas de 65 años o más inmunocompetentes, la vacunación con VCN20 sola o en secuencia con VNP23 son estrategias dominantes. La VCN15 es coste-efectiva solamente en secuencia con VNP23. En pauta única, esta podría considerarse coste-efectiva si su precio disminuyera un 13%.

- En la población adulta inmunocomprometida, las estrategias secuenciales con VCN15 o VCN20 son dominantes, y esta última (VCN20+VNP23) domina al resto de alternativas.
- Los resultados son sensibles a variaciones en algunos parámetros como el precio de la vacuna, la efectividad, la cobertura de vacunación o el efecto indirecto de la vacunación infantil.

El impacto presupuestario neto a los 5 años estableció:

- Un ahorro (4.2 millones de euros) con la vacunación con VCN15 en la población pediátrica,
- Costes adicionales (53-91.2 millones de euros) con la vacunación con VCN20, en pauta única o secuencial, en mayores de 65 años,
- Un ahorro (39.3 mil euros) con la vacunación con VCN20+VNP23 en la población inmunocomprometida.
- Sería recomendable realizar una actualización del informe en un plazo de 5 años, debido a los cambios en la situación epidemiológica, el posible reemplazo de serotipos con el tiempo como consecuencia de la vacunación y la publicación de datos de efectividad de las nuevas vacunas.

Contribución de los autores y revisores externos

Autores

- *Renata Linertová*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Coordinación del informe. Revisión de la literatura, extracción y síntesis de datos y redacción del informe.
- *Aránzazu Hernández Yumar*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión de la literatura, búsqueda de parámetros, modelización del coste-efectividad y redacción del informe.
- *Carmen Guirado Fuentes*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) - Revisión de la literatura, búsqueda de parámetros, extracción y síntesis de datos y redacción del informe.
- *Estefanía Herrera Ramos*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Diseño y ejecución de la estrategia de búsqueda asociada a este informe, revisión interna del borrador y de la versión final del informe.
- *Himar González Pacheco*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Revisión de la literatura, identificación de Necesidades de Investigación y medidas de resultado estándares, redacción parcial del informe, revisión interna del borrador y de la versión final del informe.
- *Analía Abt Sacks*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Revisión de la literatura, evaluación de los aspectos ambientales, redacción parcial del informe, revisión interna del borrador y de la versión final del informe.
- *Jesús Castilla*. Instituto de Salud Pública de Navarra. Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA). CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Búsqueda de información, interpretación,

validación del modelo, revisión interna del borrador y de la versión final del informe.

- *Aurora Limia Sánchez*. Subdirección General de Promoción de la Salud y Prevención. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad – Búsqueda de información, interpretación, validación del modelo, revisión interna del borrador y de la versión final del informe.
- *Sonia Fernández Conde*. Subdirección General de Promoción de la Salud y Prevención. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad – Búsqueda de información, interpretación, validación del modelo, revisión interna del borrador y de la versión final del informe.
- *Marta Soler Soneira*. Vigilancia de Enfermedades Prevenibles por Vacunación. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Búsqueda de información, interpretación, validación del modelo, revisión interna del borrador y de la versión final del informe.
- *Iñaki Imaz Iglesia*. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III – Validación del modelo, revisión interna del borrador y de la versión final del informe.
- *Montserrat Carmona Rodríguez*. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III – Validación del modelo, revisión interna del borrador y de la versión final del informe.
- *Lidia García Pérez*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) - Revisión de la literatura, búsqueda de parámetros, extracción y síntesis de datos y redacción del informe.

Revisores externos

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se someterá a un proceso de revisión crítica por parte de reconocidos expertos en el tema, para asegurar su calidad, precisión y validez. A los revisores se les solicitó que aportaran todos aquellos cambios o modificaciones que consideraran oportunos, debiendo estar sustentados en evidencia científica y acompañados de la bibliografía correspondiente.

Los comentarios recibidos fueron valorados por los autores del informe y estas valoraciones fueron remitidas a los revisores con las debidas justificaciones. En el Anexo 8, pueden consultarse los comentarios mayores realizados por los revisores. Los comentarios

menores y/o lingüísticos se han incorporado y/o corregido en la versión final del presente informe.

- *Laura Vallejo Torres*. Economista de la salud. Profesora titular en el Departamento de Métodos Cuantitativos en Economía y Gestión. Universidad de las Palmas de Gran Canaria.
- *Coro Sánchez Hernández*. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Máster en Medicina Preventiva y Salud Pública. Miembro del Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS), del Grupo de Prevención de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, de la Comisión de Enfermedades Inmunoprevibles de la Consellería de Sanidade de Galicia y del Comité de Infecciones del Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Jefa de servicio de Atención Primaria Área sanitaria de Pontevedra. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS)
- *Francisco Rivas Ruiz*. Unidad de Investigación e Innovación. Hospital Universitario Costa del Sol. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS).

Declaración de intereses

Los autores del presente informe y sus revisores externos completaron un formulario de declaración de intereses.

Representantes de grupos de interés

Representantes de los pacientes

- *Catia Cillóniz*. Asociación de Apoyo e Información a Familiares y Pacientes con Neumonía (NEUMOAI).

Sociedades científicas

- *Angela Domínguez*. Sociedad Española de Epidemiología (SEE).

- *Victoria Nartallo Penas*. Asociación Española de Vacunología (AEV).
- *Irene Rivero*. Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP).
- *Isabel Jimeno Sanz*. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG).
- *Vanessa Deniz*. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).
- *Raquel Alfaro*. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).
- *Abián Montesdeoca Melián*. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP).
- *Rafael Jiménez Ales*. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP).
- *Silvia Castillo*. Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP).
- *José Yuste*. Sociedad Española de Microbiología (SEM). Grupo Especializado de Biología de los Microorganismos Patógenos (GEBMP). CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES).

Industria

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de las empresas relacionadas con la tecnología bajo estudio: MSD y Pfizer. Las aportaciones realizadas fueron incorporadas al documento sólo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad. Las aportaciones mayores recibidas, junto con la consideración que, de cada una de ellas, ha efectuado el equipo elaborador del informe, se detallan en el Anexo 8.

Referencias

1. Troeger C, Blacker B, Khalil IA, Rao PC, Cao J, Zimsen SRM, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 1 de noviembre de 2018;18(11):1191-210.
2. Buades J, Losada I, González-Moreno J, Peñaranda M, Vilaplana L, Roda N, et al. Evolution, Clinical and Microbiological Characteristics of Invasive Pneumococcal Disease since the Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine 13-Valent in Adults over 18 Years Old. *Vaccines*. 27 de enero de 2021;9(2):93.
3. Vallejo Torres, L, Linertová, R, Castilla, I, Ramos García, V, Castilla Catalán, Jesús, Barricarte Gurrea, A, et al. Coste-efectividad de la vacunación antineumocócica en adultos > 60 años. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2017.
4. European Centre for Disease Prevention and Control., Invasive pneumococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2020. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2018_IPD.pdf
5. de Felipe B, Obando Pacheco P, Carazo Gallego B, López Martín D, Santos Pérez JL, González Jiménez Y, et al. Molecular epidemiology of paediatric invasive pneumococcal disease in Andalusia, Spain. *Epidemiol Infect*. 22 de agosto de 2022;150:e163.
6. González-Díaz A, Càmara J, Ercibengoa M, Cercenado E, Larrosa N, Quesada MD, et al. Emerging non-13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) serotypes causing adult invasive pneumococcal disease in the late-PCV13 period in Spain. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. junio de 2020;26(6):753-9.
7. Redin A, Ciruela P, de Sevilla MF, Gomez-Bertomeu F, Gonzalez-Peris S, Benitez MA, et al. Serotypes and Clonal Composition of *Streptococcus pneumoniae* Isolates Causing IPD in Children and Adults in Catalonia before 2013 to 2015 and after 2017 to 2019

Systematic Introduction of PCV13. *Microbiol Spectr*. 22 de diciembre de 2021;9(3):e0115021.

8. de Miguel S, Domenech M, González-Camacho F, Sempere J, Vicioso D, Sanz JC, et al. Nationwide Trends of Invasive Pneumococcal Disease in Spain From 2009 Through 2019 in Children and Adults During the Pneumococcal Conjugate Vaccine Era. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 6 de diciembre de 2021;73(11):e3778-87.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Vaxneuvance [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211591003/FT_1211591003.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Apexxnar [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211612002/FT_1211612002.html#1-nombre-del-medicamento
11. :: CIMA :: FICHA TECNICA PREVENAR 20 SUSPENSION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA [Internet]. [citado 23 de abril de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211612002/FT_1211612002.html
12. Essink B, Sabharwal C, Cannon K, Frenck R, Lal H, Xu X, et al. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥ 18 Years. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 31 de agosto de 2022;75(3):390-8.
13. Greenberg D, Hoover PA, Vesikari T, Peltier C, Hurley DC, McFetridge RD, et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV15) in healthy infants. *Vaccine*. 29 de octubre de 2018;36(45):6883-91.
14. Stacey HL, Rosen J, Peterson JT, Williams-Diaz A, Gakhar V, Sterling TM, et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-15) compared to PCV-13 in healthy older adults. *Hum Vaccines Immunother*. 2019;15(3):530-9.

15. Cantarero D, Ocaña D, Onieva-García MÁ, Rodríguez-García J, Gálvez P, Méndez C, et al. Cost-utility analysis of the use of the 20-valent anti-pneumococcal vaccine (PCV20) in adults older than 60 years in Spain. *Vaccine*. agosto de 2023;41(36):5342-9.
16. Huang M, Hu T, Weaver J, Owusu-Edusei K, Elbasha E. Cost-Effectiveness Analysis of Routine Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in the US Pediatric Population. *Vaccines*. 6 de enero de 2023;11(1):135.
17. Mendes D, Averin A, Atwood M, Sato R, Vyse A, Campling J, et al. Cost-effectiveness of using a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine to directly protect adults in England at elevated risk of pneumococcal disease. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 17 de noviembre de 2022;22(8):1285-95.
18. Olsen J, Schnack H, Skovdal M, Vietri J, Mikkelsen MB, Poulsen PB. Cost-effectiveness of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in Denmark compared with PPV23. *J Med Econ*. 31 de diciembre de 2022;25(1):1240-54.
19. Kobayashi M. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2022 [citado 10 de noviembre de 2023];71. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7104a1.htm>
20. ACIP Updates: Recommendations for the Use of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children —United States, 2023 [Internet]. [citado 10 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/133252>
21. EUnetHTA Joint Action 2 Work Package 8. HTA Core Model® version 3.0. 2016. p. 357.
22. Puñal-Riobóo J Baños Álvarez E VLLCMMAAMGUPRTPYMLT y LGM en re presentación del G de trabajo para la elaboración de la G para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de te. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecno-logías sanitarias. 2016.

23. Higgins JPT, Green S. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. Cochrane. 2011;(March):1-639.
24. Craig D, Rice S, Aguiar Ibanez R, Glanville J, Kleijnen J, Drummond M. NHS Economic Evaluation Database Handbook. Chapter III: Guidance for writing NHS EED abstracts. Cent Rev Dissemin Univ York UK. 2007;110.
25. Zotero. Zotero: Your personal research assistant (Versión 6.0.23) [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.zotero.org/>
26. Borissov N, Haas Q, Minder B, Kopp-Heim D, von Gernler M, Janka H, et al. Reducing systematic review burden using Deduplick: a novel, automated, reliable, and explainable deduplication algorithm to foster medical research. Syst Rev. 17 de agosto de 2022;11(1):172.
27. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 3rd ed. Oxford University Press; 2005.
28. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71.
29. Soler Soneira M, Olmedo Lucerón C, Sánchez-Cambronero Cejudo L, Cantero Gudino E, Limia Sánchez A. El coste de vacunar a lo largo de toda la vida en España. Rev Esp Salud Pública. 2020;94:202002005.
30. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. [A proposed guideline for economic evaluation of health technologies]. Gac Sanit SESPAS. 2013;24(2):154-70.
31. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. Health Econ. 2018;27(4):746-61.
32. Valdivielso Martínez AI, Ramos Fernández JM, Pérez Frías J, Moreno Pérez D. Influence of pneumococcal vaccination on the hospitalization of healthy pediatric patients due to typical Community-Acquired Pneumonia. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. septiembre de 2020;98:194-9.

33. Cilveti R, Olmo M, Pérez-Jove J, Picazo JJ, Arimany JL, Mora E, et al. Epidemiology of Otitis Media with Spontaneous Perforation of the Tympanic Membrane in Young Children and Association with Bacterial Nasopharyngeal Carriage, Recurrences and Pneumococcal Vaccination in Catalonia, Spain - The Prospective HERMES Study. *PloS One*. 2017;12(2):e0170316.
34. Domínguez Á, Ciruela P, Hernández S, García-García JJ, Soldevila N, Izquierdo C, et al. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in preventing invasive pneumococcal disease in children aged 7-59 months. A matched case-control study. *PloS One*. 2017;12(8):e0183191.
35. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 8 de febrero de 2001;344(6):403-9.
36. Pichichero M, Kaur R, Scott DA, Gruber WC, Trammel J, Almudevar A, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination for protection against acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* in healthy young children: a prospective observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. agosto de 2018;2(8):561-8.
37. Soler-Soneira M, Granero-Melcón B, Sastre-García M, Bertrán-Pérez-Hickman M, Amillategui-Dos-Santos R, Cano-Portero R. Enfermedad Neumocócica Invasiva en España en 2022. *Bol Epidemiológico Sem*. 22 de diciembre de 2023;31(4):260-73.
38. Fernández-Delgado L, Càmara J, González-Díaz A, Grau I, Shoji H, Tubau F, et al. Serotypes in Adult Pneumococcal Pneumonia in Spain in the Era of Conjugate Vaccines. *Microorganisms*. noviembre de 2021;9(11):2245.
39. Wasserman M, Chapman R, Lapidot R, Sutton K, Dillon-Murphy D, Patel S, et al. Twenty-Year Public Health Impact of 7- and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in US Children. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(6):1627-36.
40. Rojas J, Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Lwoff N, Méndez C. All-cause community acquired pneumonia cost by age and risk in real-world conditions of care in Spain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. julio de 2022;22(5):853-67.

41. Morano R, Pérez F, Brosa M, Pérez Escolano I. [Cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccination in Spain]. *Gac Sanit.* 2011;25(4):267-73.
42. Díez-Domingo J, Ridao-López M, Gutiérrez-Gimeno MV, Puig-Barberá J, Lluch-Rodrigo JA, Pastor-Villalba E. Pharmacoeconomic assessment of implementing a universal PCV-13 vaccination programme in the Valencian public health system (Spain). *Vaccine.* 6 de diciembre de 2011;29(52):9640-8.
43. Valcárcel-Nazco C, Sanromá-Ramos E, García-Pérez L, Villanueva-Micó RJ, Burgos-Simón C, Mar J. [Cost-effectiveness of universal childhood vaccination against hepatitis A in Spain: a dynamic approach]. *Gac Sanit.* 2023;37:102292.
44. Torres A, Menéndez R, España PP, Fernández-Villar JA, Marimón JM, Cilloniz C, et al. The Evolution and Distribution of Pneumococcal Serotypes in Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia in Spain Using a Serotype-Specific Urinary Antigen Detection Test: The CAPA Study, 2011-2018. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 de septiembre de 2021;73(6):1075-85.
45. Farrar JL, Childs L, Ouattara M, Akhter F, Britton A, Pilishvili T, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Effectiveness of Pneumococcal Vaccines in Adults. *Pathogens.* mayo de 2023;12(5):732.
46. van Hoek AJ, Miller E. Cost-Effectiveness of Vaccinating Immunocompetent ≥ 65 Year Olds with the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in England. *PloS One.* 2016;11(2):e0149540.
47. Encuesta Nacional de Salud. España 2011/12. Calidad de vida relacionada con la salud en adultos: EQ-5D-5L. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.; 2014. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2011/informesMonograficos/CVRS_adultos_EQ_5D_5L.pdf
48. Ramos-Goñi JM, Craig BM, Oppe M, Ramallo-Fariña Y, Pinto-Prades JL, Luo N, et al. Handling Data Quality Issues to Estimate the Spanish EQ-5D-5L Value Set Using a Hybrid Interval Regression Approach. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* mayo de 2018;21(5):596-604.

49. Mangen MJJ, Rozenbaum MH, Huijts SM, van Werkhoven CH, Postma DF, Atwood M, et al. Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. *Eur Respir J*. noviembre de 2015;46(5):1407-16.
50. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. Decision modelling for health economic evaluation. New York: Oxford University Press; 2006.
51. INE [Internet]. [citado 19 de diciembre de 2023]. Población residente en España a 1 de enero, por sexo, edad y año(36643). Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=36643&L=0>
52. O'Rourke B, Oortwijn W, Schuller T, International Joint Task Group. The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration. *Int J Technol Assess Health Care*. junio de 2020;36(3):187-90.
53. EUnetHTA Joint Action 2 Work Package 8. HTA Core Model ® Version 3.0 [Internet]. 2016. Disponible en: www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx
54. Oortwijn W, Sampietro-Colom L, editores. The VALIDATE handbook. An approach on the integration of values in doing assessments of health technologies [Internet]. Radboud University Press; 2022 [citado 20 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://radbouduniversitypress.nl/site/books/e/10.54195/CKHB1659/>
55. Prasad N, Stoecker C, Xing W, Cho BH, Leidner AJ, Kobayashi M. Public health impact and cost-effectiveness of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine use among the pediatric population of the United States. *Vaccine*. mayo de 2023;41(18):2914-21.
56. Wilson M, Lucas A, Mendes D, Vyse A, Mikudina B, Czudek C, et al. Estimating the Cost-Effectiveness of Switching to Higher-Valency Pediatric Pneumococcal Conjugate Vaccines in the United Kingdom. *Vaccines*. 28 de junio de 2023;11(7):1168.
57. MSD. Análisis coste-efectividad de Vaxneuvance® para la inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva, neumonía y otitis media aguda causada por *Streptococcus pneumoniae*. Informe interno, MSD; 2023.

58. Tajima A, Abe M, Weaver J, Huang M. Cost-effectiveness analysis of pediatric immunization program with 15-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan. *J Med Econ.* 31 de diciembre de 2023;26(1):1034-46.
59. Warren S, Barmpouni M, Kossyvakis V, Gourzoulidis G, Perdrizet J. Estimating the Clinical and Economic Impact of Switching from the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) to Higher-Valent Options in Greek Infants. *Vaccines.* agosto de 2023;11(8):1369.
60. Hoshi SL, Shono A, Seposo X, Okubo R, Kondo M. Cost-effectiveness analyses of 15- and 20-valent pneumococcal conjugate vaccines for Japanese elderly. *Vaccine.* 22 de noviembre de 2022;40(49):7057-64.
61. Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, Lin CJ, Harrison LH, Schaffner W, et al. Higher-Valency Pneumococcal Conjugate Vaccines: An Exploratory Cost-Effectiveness Analysis in U.S. Seniors. *Am J Prev Med.* julio de 2021;61(1):28-36.
62. Kühne F, Achtert K, Püschner F, Urbanski-Rini D, Schiller J, Mahar E, et al. Cost-effectiveness of use of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among adults in Germany [Internet]. *Health Economics*; 2023 feb [citado 19 de diciembre de 2023]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2023.02.16.23286052>
63. Malene B M, Oyvind H, Tor M, David N M, Jens O, Nanna V K, et al. Cost-effectiveness of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine compared with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults in a Norwegian setting. *Cost Eff Resour Alloc.* 9 de agosto de 2023;21(1):52.
64. Polistena B, Icardi G, Orsi A, Spandonaro F, Di Virgilio R, d'Angela D. Cost-Effectiveness of Vaccination with the 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in the Italian Adult Population. *Vaccines.* 28 de noviembre de 2022;10(12):2032.
65. Deb A, Guggisberg P, Mutschler T, Owusu-Edusei K, Bencina G, Johnson KD, et al. Cost-effectiveness of the 15-valent pneumococcal conjugate vaccine for high-risk adults in Switzerland. *Expert Rev Vaccines.* 4 de mayo de 2022;21(5):711-22.

66. Restivo V, Baldo V, Sticchi L, Senese F, Prandi GM, Pronk L, et al. Cost-Effectiveness of Pneumococcal Vaccination in Adults in Italy: Comparing New Alternatives and Exploring the Role of GMT Ratios in Informing Vaccine Effectiveness. *Vaccines*. 18 de julio de 2023;11(7):1253.
67. 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*. 19 de marzo de 2015;372(12):1114-25.
68. Leidner AJ, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (U.S.). Immunization Services Division. Summary of three economic models assessing pneumococcal vaccines in US adults. En CDC/NCIRD, Immunization Services Division; 2021 [citado 19 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/110717>
69. Chandler T, Furmanek S, Carrico R, Balcom D, Arnold F, Ramirez J. 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccination Does Not Prevent Community-Acquired Pneumonia Hospitalizations Due to Vaccine-Type *Streptococcus pneumoniae*. *Microorganisms*. 4 de marzo de 2022;10(3):560.
70. Diao WQ, Shen N, Yu PX, Liu BB, He B. Efficacy of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing community-acquired pneumonia among immunocompetent adults: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Vaccine*. 18 de marzo de 2016;34(13):1496-503.
71. Kaufman J, Ryan R, Lewin S, Bosch-Capblanch X, Glenton C, Cliff J, et al. Identification of preliminary core outcome domains for communication about childhood vaccination: An online Delphi survey. *Vaccine*. 22 de octubre de 2018;36(44):6520-8.
72. Hanquet G, Krizova P, Dalby T, Ladhani SN, Nuorti JP, Danis K, et al. Serotype Replacement after Introduction of 10-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in 10 Countries, Europe. *Emerg Infect Dis*. enero de 2022;28(1):137-8.
73. Masala GL, Lipsitch M, Bottomley C, Flasche S. Exploring the role of competition induced by non-vaccine serotypes for herd protection following pneumococcal vaccination. *J R Soc Interface*. noviembre de 2017;14(136):20170620.

74. Platt HL, Greenberg D, Tapiero B, Clifford RA, Klein NP, Hurley DC, et al. A Phase II Trial of Safety, Tolerability and Immunogenicity of V114, a 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, Compared With 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants. *Pediatr Infect Dis J*. agosto de 2020;39(8):763-70.
75. Sempere J, Llamosí M, López Ruiz B, Del Río I, Pérez-García C, Lago D, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccines and SARS-CoV-2 on antimicrobial resistance and the emergence of *Streptococcus pneumoniae* serotypes with reduced susceptibility in Spain, 2004-20: a national surveillance study. *Lancet Microbe*. octubre de 2022;3(10):e744-52.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda de evaluaciones económicas

MEDLINE (Ovid)

1	Pneumococcal Vaccines/tu	1245
2	((vaccine? or vaccination? or immunisation or immunization) adj3 (pneumococ* or IPD or pneumoniae or sepsis or bacteremia)).ti,ab.	11994
3	Pneumococcal infections/pc or *Pneumonia, pneumococcal/pc or *sepsis/pc or *Bacteremia/pc	8739
4	*streptococcus pneumoniae/	15821
5	*Vaccines, Conjugate/tu or *Vaccines/tu or *Immunization/tu	1109
6	(vaccination adj (plan\$ or strateg\$ or efficac\$ or effectiv\$ or program\$ or cost*\$)).ti,ab,kw.	19027
7	5 or 6	20093
8	4 and 7	211
9	1 or 2 or 3 or 8	16449
10	(PCV15* or "PCV 15*" or 15-valent* or 15valent* or "15 valent*" or V114* or V114-017* or V114-018* or V114-116* or Vaxneuvance*).ti,ab,kw.	192
11	(PCV20* or "PCV 20*" or "20-valent*" or "20valent*" or "20 valent*" or "Apexxnar*" or "PREVNAR 20*" or "PREVNAR20*" or "PREVENAR 20*").ti,ab,kw.	117
12	9 or 10 or 11	16562
13	systematic\$ review\$.ti,ab.	284558
14	meta-analysis as topic/	22194
15	meta-analytic\$.ti,ab.	9500
16	meta-analysis.ti,ab,pt.	255567
17	metanalysis.ti,ab.	526
18	metaanalysis.ti,ab.	1804
19	meta analysis.ti,ab.	225212
20	meta-synthesis.ti,ab.	1426

21	metasynthesis.ti,ab.	431
22	meta synthesis.ti,ab.	1426
23	meta-regression.ti,ab.	12401
24	metaregression.ti,ab.	935
25	meta regression.ti,ab.	12401
26	(synthes\$ adj3 literature).ti,ab.	5544
27	(synthes\$ adj3 evidence).ti,ab.	16667
28	integrative review.ti,ab.	4631
29	data synthesis.ti,ab.	14072
30	(research synthesis or narrative synthesis).ti,ab.	6570
31	(systematic study or systematic studies).ti,ab.	14792
32	(systematic comparison\$ or systematic overview\$).ti,ab.	4445
33	evidence based review.ti,ab.	2375
34	comprehensive review.ti,ab.	23707
35	critical review.ti,ab.	19204
36	quantitative review.ti,ab.	813
37	structured review.ti,ab.	1012
38	realist review.ti,ab.	567
39	realist synthesis.ti,ab.	323
40	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39	506658
41	review.pt.	3122161
42	medline.ab.	159611
43	pubmed.ab.	198075
44	cochrane.ab.	128820
45	embase.ab.	147343
46	cinahl.ab.	42776
47	psyc?lit.ab.	917
48	psyc?info.ab.	56086
49	(literature adj3 search\$).ab.	88601
50	(database\$ adj3 search\$).ab.	92745
51	(bibliographic adj3 search\$).ab.	3636

52	(electronic adj3 search\$).ab.	32109
53	(electronic adj3 database\$).ab.	45345
54	(computeri?ed adj3 search\$).ab.	3906
55	(internet adj3 search\$).ab.	4194
56	included studies.ab.	41839
57	(inclusion adj3 studies).ab.	24311
58	inclusion criteria.ab.	124888
59	selection criteria.ab.	35447
60	predefined criteria.ab.	2471
61	predetermined criteria.ab.	1275
62	(assess\$ adj3 (quality or validity)).ab.	109704
63	(select\$ adj3 (study or studies)).ab.	88443
64	(data adj3 extract\$).ab.	94056
65	extracted data.ab.	20112
66	(data adj2 abstracted).ab.	6422
67	(data adj3 abstraction).ab.	2218
68	published intervention\$.ab.	244
69	((study or studies) adj2 evaluat\$).ab.	241911
70	(intervention\$ adj2 evaluat\$).ab.	15015
71	confidence interval\$.ab.	544747
72	heterogeneity.ab.	225088
73	pooled.ab.	123633
74	pooling.ab.	16056
75	odds ratio\$.ab.	355044
76	(Jadad or coding).ab.	228302
77	or/42-76	1937831
78	41 and 77	330620
79	review.ti.	666265
80	77 and 79	253134
81	(review\$ adj4 (papers or trials or studies or evidence or intervention\$ or evaluation\$)).ti.ab.	248692
82	40 or 78 or 80 or 81	807616
83	letter.pt.	1210343

84	editorial.pt.	640784
85	comment.pt.	1000153
86	83 or 84 or 85	2140569
87	82 not 86	789153
88	exp animals/ not humans/	5102562
89	87 not 88	770742
90	Economics/	27494
91	exp "costs and cost analysis"/	263232
92	Economics, Dental/	1920
93	exp economics, hospital/	25685
94	Economics, Medical/	9241
95	Economics, Nursing/	4013
96	Economics, Pharmaceutical/	3098
97	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	1017048
98	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	36175
99	value for money.ti,ab.	2084
100	budget\$.ti,ab.	34863
101	90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99 or 100	1180812
102	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	4700
103	(metabolic adj cost).ti,ab.	1684
104	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	28657
105	102 or 103 or 104	33989
106	101 not 105	1172971
107	letter.pt.	1210343
108	editorial.pt.	640784
109	historical article.pt.	369124
110	107 or 108 or 109	2199277
111	106 not 110	1133261
112	exp animals/ not humans/	5102562
113	111 not 112	1059571
114	bmj.jn.	87302
115	cochrane database of systematic reviews.jn.	16180

116	health technology assessment winchester england.jn.	1496
117	114 or 115 or 116	104978
118	113 not 117	1052817
119	12 and 89	840
120	12 and 118	1493
121	limit 119 to yr="2020 -Current"	172
122	limit 120 to yr="2020 -Current"	225
123	121 or 122	374

Embase (Elsevier)

#1	'pneumococcus vaccine'/dd_dt	10564
#2	((vaccine* OR vaccination* OR immunisation OR immunization) NEAR/3 (pneumococ* OR ipd OR pneumoniae OR sepsis OR bacteremia)):ti,ab	16153
#3	'pneumococcal infection'/dm_pc OR 'pneumococcal pneumonia'/dm_pc OR 'sepsis'/dm_pc OR 'bacteremia'/dm_pc	10074
#4	'streptococcus pneumoniae'/mj	16894
#5	'conjugate vaccine'/mj/dd_dt OR 'vaccine'/mj/dd_dt OR 'immunization'/mj/dd_dt	3572
#6	(vaccination NEAR/1 (plan\$ OR strateg\$ OR efficac\$ OR effectiv\$ OR program\$ OR cost*\$)):ti,ab,kw	14398
#7	#5 OR #6	17745
#8	#4 AND #7	77
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #8	26773
#10	pcv15*:ti,ab,kw OR 'pcv 15*':ti,ab,kw OR 15valent*:ti,ab,kw OR '15 valent*':ti,ab,kw OR v114*:ti,ab,kw OR 'v114 017*':ti,ab,kw OR 'v114 018*':ti,ab,kw OR 'v114 116*':ti,ab,kw OR vaxneuvance*:ti,ab,kw	264
#11	pcv20*:ti,ab,kw OR 'pcv 20*':ti,ab,kw OR '20-valent*':ti,ab,kw OR '20valent*':ti,ab,kw OR '20 valent*':ti,ab,kw OR 'apexxnar*':ti,ab,kw OR 'prevnar 20*':ti,ab,kw OR 'prevnar20*':ti,ab,kw OR 'prevenar 20*':ti,ab,kw	201
#12	#9 OR #10 OR #11	26974
#13	'systematic review':ti,ab	104197
#14	'systematic* literature review*':ti,ab	8806
#15	'systematic review'	173629
#16	'systematic review (topic)'	18760
#17	'meta analysis'	183798

#18	'meta analysis (topic)'	31938
#19	'meta analytic':ti,ab	5767
#20	'meta analysis':ti,ab	114518
#21	metanalysis:ti,ab	391
#22	metaanalysis:ti,ab	5517
#23	'meta analysis':ti,ab	114518
#24	'meta synthesis':ti,ab	461
#25	metasynthesis:ti,ab	217
#26	'meta synthesis':ti,ab	461
#27	'meta regression':ti,ab	5365
#28	metaregression:ti,ab	698
#29	'meta regression':ti,ab	5365
#30	(synthes* NEAR/3 literature):ti,ab	2464
#31	(synthes* NEAR/3 evidence):ti,ab	7003
#32	(synthes* NEAR/2 qualitative):ti,ab	1296
#33	'integrative review':ti,ab	1367
#34	'data synthesis':ti,ab	10755
#35	'research synthesis':ti,ab OR 'narrative synthesis':ti,ab	1509
#36	'systematic study':ti,ab OR 'systematic studies':ti,ab	10396
#37	'systematic comparison':ti,ab OR 'systematic overview':ti,ab	2695
#38	(systematic NEAR/2 search):ti,ab	18686
#39	'systematic* literature research':ti,ab	211
#40	(review NEAR/3 'scientific literature'):ti,ab	1361
#41	('literature review' NEAR/2 'side effect'):ti,ab	12
#42	('literature review' NEAR/2 'adverse effect'):ti,ab	2
#43	('literature review' NEAR/2 'adverse event'):ti,ab	2
#44	('evidence-based' NEAR/2 'review'):ti,ab	2925
#45	'comprehensive review':ti,ab	11468
#46	'critical review':ti,ab	14738
#47	'critical analysis':ti,ab	1
#48	'quantitative review':ti,ab	631
#49	'structured review':ti,ab	805
#50	'realist review':ti,ab	133
#51	'realist synthesis':ti,ab	89
#52	(pooled NEAR/2 analysis):ti,ab	13257
#53	('pooled data' NEAR/6 (studies OR trials)):ti,ab	2087
#54	medline:ti,ab AND (inclusion NEAR/3 criteria):ti,ab	16891
#55	(search NEAR/1 (strateg* OR term)):ti,ab	26897
#56	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR	362795

	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55	
#57	medline:ab	97134
#58	pubmed:ab	78132
#59	cochrane:ab	62543
#60	embase:ab	63678
#61	cinahl:ab	18228
#62	psyc*lit:ab	965
#63	psyc*info:ab	15168
#64	'lilacs':ab	5066
#65	(literature NEAR/3 search*):ab	49233
#66	(database* NEAR/3 search*):ab	46346
#67	(bibliographic NEAR/3 search*):ab	2004
#68	(electronic NEAR/3 search*):ab	16507
#69	(electronic NEAR/3 database*):ab	23269
#70	(computeri*ed NEAR/3 search*):ab	3592
#71	('internet' NEAR/3 search*):ab	3076
#72	'included studies':ab	15881
#73	(inclusion NEAR/3 studies):ab	12425
#74	'inclusion criteria':ab	91242
#75	'selection criteria':ab	27013
#76	'predefined criteria':ab	1935
#77	'predetermined criteria':ab	1068
#78	(assess* NEAR/3 (quality OR validity)):ab	72391
#79	(select* NEAR/3 (study OR studies)):ab	63812
#80	(data NEAR/3 extract*):ab	55041
#81	'extracted data':ab	12081
#82	(data NEAR/2 abstracted):ab	6465
#83	(data NEAR/3 abstraction):ab	1667
#84	'published intervention*':ab	159
#85	((study OR studies) NEAR/2 evaluat*):ab	191922
#86	(intervention* NEAR/2 evaluat*):ab	10934
#87	'confidence interval*':ab	351759
#88	heterogeneity:ab	149596
#89	pooled:ab	84778
#90	pooling:ab	12218
#91	'odds ratio*':ab	240856
#92	jadad:ab OR coding:ab	167618

#93	'evidence based':ti,ab	100919
#94	#57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93	1429880
#95	review:it	2219395
#96	#94 AND #95	420
#97	review:ti	401919
#98	#94 AND #97	99900
#99	(review* NEAR/10 (papers OR trials OR 'trial data' OR studies OR evidence OR intervention* OR evaluation* OR outcome* OR findings)):ti,ab	397477
#100	(retrieve* NEAR/10 (papers OR trials OR 'trial data' OR studies OR evidence OR intervention* OR evaluation* OR outcome* OR findings)):ti,ab	20433
#101	#56 OR #96 OR #98 OR #99 OR #100	668366
#102	letter:it	963063
#103	editorial:it	525230
#104	#102 OR #103	1488293
#105	#101 NOT #104	668365
#106	animal OR nonhuman NOT 'human'/exp	5631905
#107	#105 NOT #106	643218
#108	'cochrane database of systematic reviews':jt OR 'the cochrane database of systematic reviews':jt	24185
#109	#107 NOT #108	1311832
#110	'conference abstract':it	4709700
#111	#109 NOT #110	1095032
#112	'health economics'	64980
#113	'economic evaluation'/exp	253249
#114	'health care cost'/exp	243583
#115	'pharmacoeconomics'	81786
#116	#112 OR #113 OR #114 OR #115	485755
#117	econom*:ti,ab OR cost:ti,ab OR costs:ti,ab OR costly:ti,ab OR costing:ti,ab OR price:ti,ab OR prices:ti,ab OR pricing:ti,ab OR pharmacoeconomic*:ti,ab	786783
#118	expenditure*:ti,ab NOT energy:ti,ab	30500
#119	(value NEAR/2 money):ti,ab	1852
#120	budget*:ti,ab	30086
#121	#117 OR #118 OR #119 OR #120	815755
#122	#116 OR #121	1044938

#123	letter:it	962456
#124	editorial:it	524662
#125	note:it	662311
#126	#123 OR #124 OR #125	2149429
#127	#122 NOT #126	955179
#128	(metabolic NEAR/1 cost):ti,ab	1149
#129	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ti,ab	3727
#130	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ti,ab	25419
#131	#128 OR #129 OR #130	29361
#132	#127 NOT #131	949067
#133	'animal'/de	1749759
#134	'animal experiment'/exp	2038962
#135	'nonhuman'/de	5013477
#136	rat:ti,ab,lnk OR rats:ti,ab,lnk OR mouse:ti,ab,lnk OR mice:ti,ab,lnk OR hamster:ti,ab,lnk OR hamsters:ti,ab,lnk OR animal:ti,ab,lnk OR animals:ti,ab,lnk OR dog:ti,ab,lnk OR dogs:ti,ab,lnk OR cat:ti,ab,lnk OR cats:ti,ab,lnk OR bovine:ti,ab,lnk OR sheep:ti,ab,lnk	3824591
#137	#133 OR #134 OR #135 OR #136	7976358
#138	'human'/exp	18010565
#139	'human experiment'	375681
#140	#138 OR #139	18012099
#141	#137 NOT (#137 AND #140)	6059572
#142	#132 NOT #141	870548
#143	'09598146':is	56876
#144	1469493x:is OR 13665278:is	16527
#145	17561833:is	22995
#146	#143 OR #144 OR #145	90196
#147	#142 NOT #146	864733
#148	'conference abstract':it	2488117
#149	#147 NOT #148	1144545
#150	#12 AND #111	1683
#151	#12 AND #149	2484
#152	#150 AND (2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py)	295
#153	#151 AND (2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py)	328
#154	#152 OR #153	579

CINAHL (EBSCOhost)

S1	(MH "Pneumococcal Vaccine/TU")	763
S2	(((TI vaccine# OR AB vaccine#) OR (TI vaccination# OR AB vaccination#) OR (TI immunisation OR AB immunisation) OR (TI immunization OR AB immunization)) N3 ((TI pneumococ* OR AB pneumococ*) OR (TI IPD OR AB IPD) OR (TI pneumoniae OR AB pneumoniae) OR (TI sepsis OR AB sepsis) OR (TI bacteremia OR AB bacteremia)))	3,29
S3	(MH "Pneumococcal infections/PC") OR (MM "Pneumonia, pneumococcal/PC") OR (MM sepsis/PC) OR (MM Bacteremia/PC)	2,582
S4	(TI "streptococcus pneumoniae" or AB "streptococcus pneumoniae")	2,942
S5	(MM "Vaccines, Conjugate/TU") OR (MM Vaccines/TU) OR (MM Immunization/TU)	826
S6	((TI vaccination OR AB vaccination) W1 ((TI plan? OR AB plan?) OR (TI strateg? OR AB strateg?) OR (TI efficac? OR AB efficac?) OR (TI effectiv? OR AB effectiv?) OR (TI program? OR AB program?) OR (TI cost*? OR AB cost*?)))	2,945
S7	S5 OR S6	3,756
S8	S4 AND S7	44
S9	(S1 OR S2 OR S3 OR S8)	5,207
S10	(MH "Meta Analysis")	68,485
S11	TI metaanaly* or AB metaanaly*	1,371
S12	TI meta-analy* or AB meta-analy*	104,619
S13	AB cochrane or TI cochrane	53,783
S14	PT nursing interventions	1,89
S15	PT systematic review	140,386
S16	TI review* or TI overview*	304,25
S17	(MH "Literature Review+")	134,222
S18	(MH "Literature Searching+") or (MH "Computerized Literature Searching+")	8,085
S19	TX synthes* N3 literature* or TX synthes* N3 research or TX synthes* N3 studies or TX synthes* N3 data	42,563
S20	TX medline or medlars or embase or scisearch or psycinfo or psychinfo or psychlit or psyclit	148,93

S21	TX hand N2 search* or TX manual N2 search* or TX database* N2 search* or TX computer* N2 search* S12 TX pooled analy* or TX data N2 pool*	80,451
S22	(MH "Reference Databases+") or (MH "Reference Databases, Health+")	102,87
S23	TX electronic* N2 database* or TX electronic* N2 "data base*" or TX bibliographic* N2 database* or TX bibliographic* N2 data base*	34,592
S24	PT review	358,465
S25	AB systematic* or AB methodologic* or AB quantitative* or AB research* or AB literature* or AB studies or AB trial* or AB effective*	2,897,214
S26	S24 AND S25	167,678
S27	AB systematic* N10 review* or AB methodologic* N10 review* or AB quantitative* N10 review* or AB research* N10 review* or AB literature* N10 review* or AB studies N10 review* or AB trial* N10 review* or AB effective* N10 review*	275,578
S28	AB systematic* N10 overview* or AB methodologic* N10 overview* or AB quantitative* N10 overview* or AB research* N10 overview* or AB literature* N10 overview* or AB studies N10 overview* or AB trial* N10 overview* or AB effective* N10 overview*	11,841
S29	S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S26	630,324
S30	MH "Economics+"	933,346
S31	MH "Financial Management+"	74,732
S32	MH "Financial Support+"	572,472
S33	MH "Financing, Organized+"	172,572
S34	MH "Business+"	184,391
S35	S31 OR S32 OR S33 OR S34	932,329
S36	S30 NOT S35	120,797
S37	MH "Health Resource Allocation"	10,436
S38	MH "Health Resource Utilization"	22,537
S39	S37 OR S38	32,4
S40	S36 OR S39	143,358
S41	TI (cost or costs or economic* or pharmacoeconomic* or price* or pricing*) OR AB (cost or costs or economic* or pharmacoeconomic* or price* or pricing*)	281,698

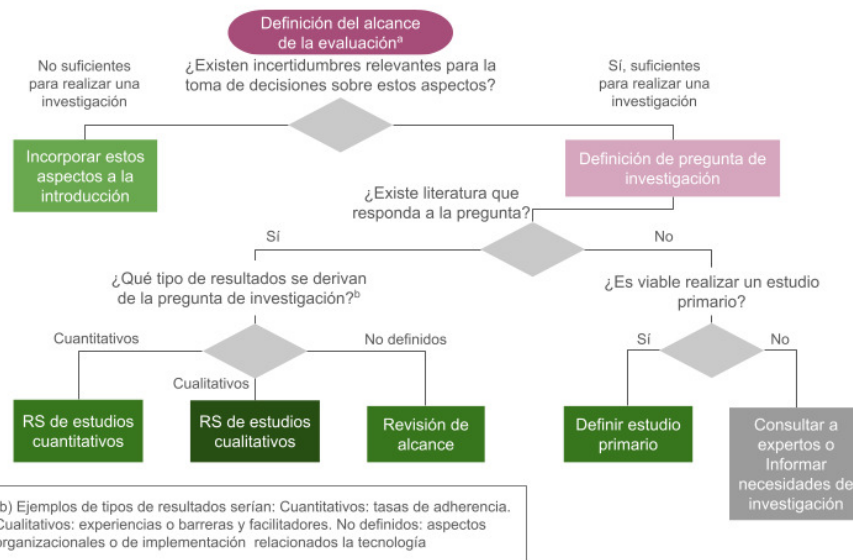
S42	S40 OR S41	365,101
S43	PT editorial	342,916
S44	PT letter	392,113
S45	PT commentary	398,314
S46	S43 or S44 or S45	874,868
S47	S42 NOT S46	340,566
S48	MH "Animal Studies"	151,743
S49	(ZT "doctoral dissertation") or (ZT "masters thesis")	26,306
S50	S47 NOT (S48 OR S49)	336,612
S51	S9 AND S29	462
S52	S9 AND S50	506
S53	(S51 OR S52)	107

CDSR - Cochrane Database of Systematic Reviews (Wiley)

#1	[mh ^"Pneumococcal Vaccines"]	764
#2	((vaccine?:ti,ab OR vaccination?:ti,ab OR immunisation:ti,ab OR immunization:ti,ab) NEAR/3 (pneumococ*:ti,ab OR IPD:ti,ab OR pneumoniae:ti,ab OR sepsis:ti,ab OR bacteremia:ti,ab))	1928
#3	[mh ^"Pneumococcal infections"] OR [mh ^"Pneumonia, pneumococcal"] OR [mh ^sepsis] OR [mh ^Bacteremia]	4320
#4	[mh ^"streptococcus pneumoniae"]	680
#5	[mh ^"Vaccines, Conjugate"] OR [mh ^Vaccines] OR [mh ^Immunization]	6148
#6	(vaccination NEAR/1 (plan\$ or strateg\$ or efficac\$ or effectiv\$ or program\$ or cost*\$)):ti,ab,kw	260
#7	#5 OR #6	6372
#8	#4 AND #7	172
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #8	5681
#10	(PCV15* or "PCV 15*" or 15valent* or "15 valent*" or V114* or Vaxneuvance*):ti,ab,kw	95
#11	(PCV20* or "PCV 20*" or 20valent* or "20 valent*" or "Apexxnar*" or "PREVNAR 20*" or "PREVNAR20*" or "PREVENAR 20*"):ti,ab,kw	34
#12	#9 OR #10 OR #11	5690
#13	#9 OR #10 OR #11 con fecha de publicación en la Biblioteca Cochrane Entre Jan 2020 y Apr 2023, en Revisiones Cochrane	11

Anexo 2. Algoritmo para la evaluación de los aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales, organizacionales y ambientales

ALGORITMO PARA LA EVALUACIÓN DE ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES, ORGANIZATIVOS, DE PACIENTES, SOCIALES, Y AMBIENTALES

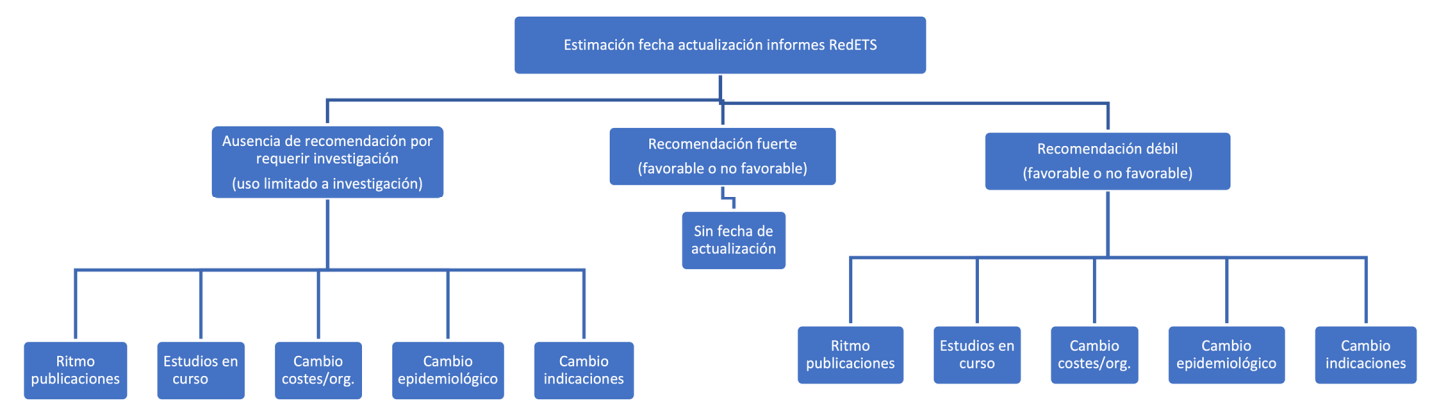


[1] EUnetHTA Joint Action 2 Work Package 8. HTA Core Model © Version 3.0. 2016.

[2] Moher J, Oxman AD, Rosenbaum S, Schünemann HJ, Guyatt G, Flottorp S, et al. The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. Health Res. Policy Syst. 2018 may 29;16(1):45.

[3] The VALIDATE handbook: An approach on the integration of values in doing assessments of health technologies. Radboud University Press; 2022

Anexo 3. Estimación fecha de actualización de informes RedETS



Anexo 4. Lista de estudios excluidos de la revisión sistemática a texto completo

Por población

- Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, Lin CJ, Harrison LH, Schaffner W, et al. Cost-Effectiveness of Newly Recommended Pneumococcal Vaccination Strategies in Older Underserved Minority Adults in the USA. *Infect. Dis. Ther.* 2022 ago;11(4):1683-93.

Por intervención

- Huang L, McDade CL, Perdrizet JE, Wilson MR, Warren SA, Nzenze S, et al. Cost-Effectiveness Analysis of the South African Infant National Immunization Program for the Prevention of Pneumococcal Disease. *Infect. Dis. Ther.* 2023 mar;12(3):933-50.

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

Preguntas	Cantarero 2023	Deb 2022	Hoshi 2022	Huang, M 2023	Kühne 2023	Malene 2023	Mendes 2022	MSD 2023	Olsen 2022	Polistena 2022	Prasad 2023	Restivo 2023	Smith 2021	Tajima 2023	Warren 2023	Wilson 2023
1. ¿Hubo una pregunta bien definida que pudiera responderse?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
2. ¿Se aportó una descripción global de las alternativas que competían entre sí?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
3. ¿Se estableció la efectividad de los programas o servicios?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	P	S
4. ¿Se identificaron todos los costes y consecuencias relevantes de cada alternativa?	S	S	S	S	S	S	P	P	S	S	S	S	P	S	S	S
5. ¿Se midieron con exactitud los costes y consecuencias en unidades físicas adecuadas?	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
6. ¿Se valoraron de forma creíble los costes y consecuencias?	S	S	S	P	S	S	S	P	S	S	S	P	S	P	S	S

Preguntas	Cantarero 2023	Deb 2022	Hoshi 2022	Huang, M 2023	Kühne 2023	Malene 2023	Mendes 2022	MSD 2023	Olsen 2022	Polistena 2022	Prasad 2023	Restivo 2023	Smith 2021	Tajima 2023	Warren 2023	Wilson 2023
7. ¿Se ajustaron los costes y consecuencias según la distribución temporal?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
8. ¿Se efectuó un análisis incremental de los costes y consecuencias de las alternativas?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
9. ¿Se tomó en cuenta la incertidumbre en las estimaciones de costes y consecuencias?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
10. ¿Incluyó la presentación y discusión de los resultados del estudio todos los temas de interés para los usuarios?	P	P	P	P	S	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
Valoración: S: Sí cumple; P: Cumple parcialmente; N: No cumple; NC: No queda claro Fuente: Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Métodos para la Evaluación Económica de los Programas de Asistencia Sanitaria. Madrid: Ediciones Díaz de Santos (2ª edición); 2001																

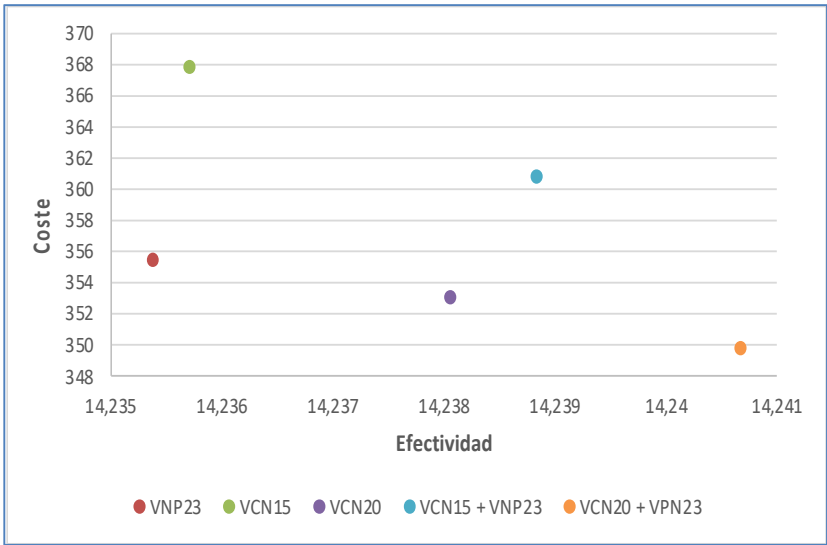
Anexo 6. Resultados adicionales de los modelos económicos

Vacunación universal de población inmunocompetente de 65 años o más

Resultados del caso base

Como se puede observar en la Figura 19, la estrategia de vacunación con pauta secuencial VCN20+VNP23 domina al resto de estrategias (VNP23, VCN15, VCN15+VNP23 y VCN20).

Figura 19. Frontera de coste-efectividad. Población inmunocompetente de 65 años o más



Resultados del análisis probabilístico

La estrategia de vacunación con VCN15 presenta una variabilidad en el coste incremental de entre -9.10 € y 34.39 € (para la pauta en solitario - VCN15) y de entre -8.58 € y 25.24 € (para la pauta secuencial - VCN15+VNP23). En términos de efectividad, los valores incrementales varían entre -0.003 y 0.004 AVAC, para la pauta en solitario, y entre 0.001 y 0.005 AVAC, para la pauta secuencial. Estas diferencias llevan a que la pauta en solitario pueda considerarse desde

dominante a dominada, y la pauta secuencial desde dominante hasta presentar RCEI superiores al umbral de DAP (Tabla 61).

Tabla 61. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico. Población inmunocompetente de 65 años o más. Vacunación con VCN15			
Concepto	VNP23 [IC 95%]	VCN15 [IC 95%]	VCN15+VNP23 [IC 95%]
Coste	263.88 € [104.58; 428.03]	276.72 € [115.16; 449.56]	275.67 € [125.50; 430.09]
AVAC	14.249 [14.134; 14.357]	14.249 [14.134; 14.356]	14.251 [14.137; 14.358]
Coste incremental (vs. VNP23)		13.27 € [-9.10; 34.39]	12.41 € [-8.58; 25.24]
AVAC incremental (vs. VNP23)		0.0001 [-0.003; 0.004]	0.0023 [0.001; 0.005]
RCEI (vs. VNP23)		160 980 €/AVAC [Dominante; Dominada]	5514 €/AVAC [Dominante; 37 143]
AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: ratio coste-efectividad incremental			

Las simulaciones de Montecarlo para la pauta de vacunación con VCN15, frente a VNP23, se extienden por tres de los cuatro cuadrantes del plano (los dos superiores y el inferior-derecho) (Figura 20). Mientras, para la pauta secuencial (VCN15+VNP23), la mayor parte de las simulaciones se encuentran en el cuadrante superior-derecho por debajo de dicho umbral de DAP (Figura 21).

Figura 20. Plano coste-efectividad incremental de la vacunación con VCN15 vs VNP23. Población inmunocompetente de 65 años o más

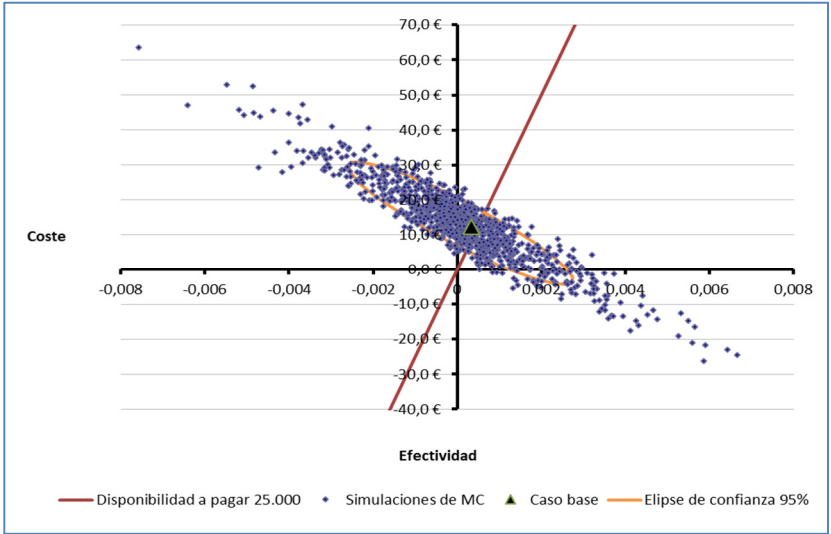
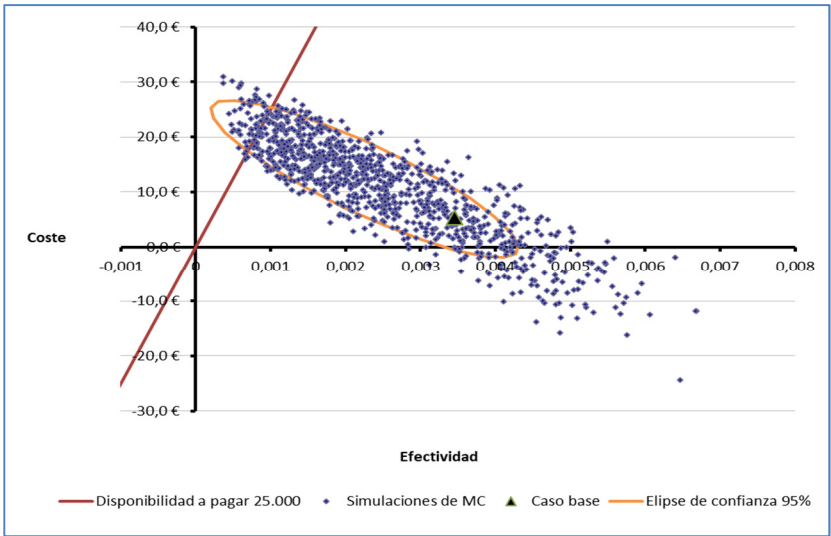


Figura 21. Plano coste-efectividad incremental de la vacunación con VCN15+VNP23 vs VNP23. Población inmunocompetente de 65 años o más



Las curvas de aceptabilidad muestran que la vacunación con VCN15 frente a VNP23 sería coste-efectiva, bajo un umbral de DAP de 25 000 €/AVAC, con una probabilidad del 38.3% (Figura 22). En el caso de la estrategia de vacunación con VCN15+VNP23, esta podría considerarse coste-efectiva, bajo el mismo umbral, con una probabilidad del 94.1% (Figura 23).

Figura 22. Curva de aceptabilidad de la vacunación con VCN15 vs VNP23. Población inmunocompetente de 65 años o más

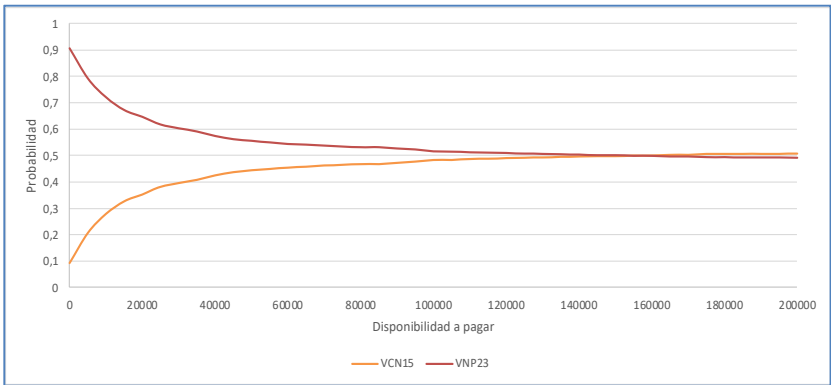
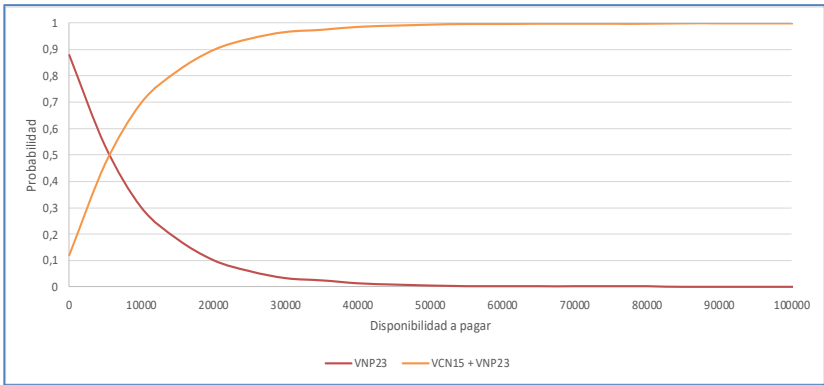


Figura 23. Curva de aceptabilidad de la vacunación con VCN15+VNP23 vs VNP23. Población inmunocompetente de 65 años o más



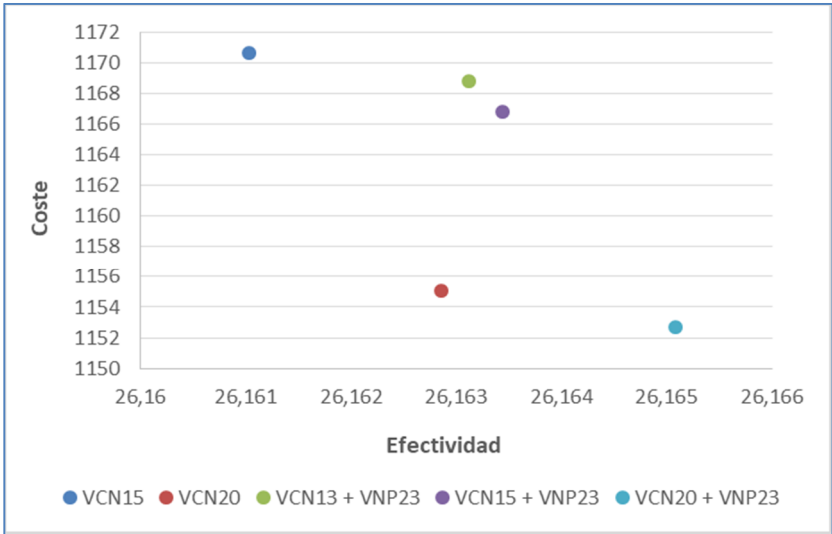
Vacunación universal de población adulta inmunocomprometida

Resultados del caso base

Como se puede observar en la

Figura 24, la estrategia de vacunación con pauta secuencial VCN20+VNP23 domina al resto de estrategias (VCN13+VNP23, VCN15, VCN15+VNP23 y VCN20).

Figura 24. Frontera de coste-efectividad. Población adulta inmunocomprometida



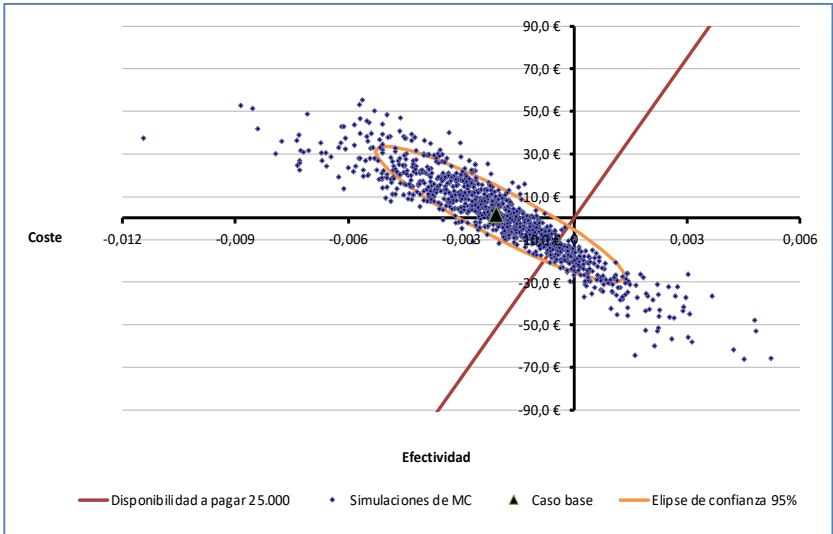
Resultados del análisis probabilístico

La estrategia de vacunación con VCN15 presenta una variabilidad en el coste incremental de entre -42.15 € y 38.87 €, y de entre -0.006 y 0.002 AVAC, en términos de efectividad, haciendo que la pauta en solitario pueda considerarse desde dominante a dominada (Tabla 62).

Tabla 62. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico. Población adulta inmunodeprimida. Vacunación con VCN15		
Concepto	VCN13+VNP23 [IC 95%]	VCN15 [IC 95%]
Coste	1170.33 € [1050.54; 1301.31]	1172.77 € [1040.06; 1320.36]
AVAC	26.165 [26.047; 26.302]	26.163 [26.046; 26.298]
Coste incremental		2.28 € [-42.15; 38.87]
AVAC incremental		-0.002 [-0.006; 0.002]
RCEI	Dominada [Dominante; Dominada]	
AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: ratio coste-efectividad incremental		

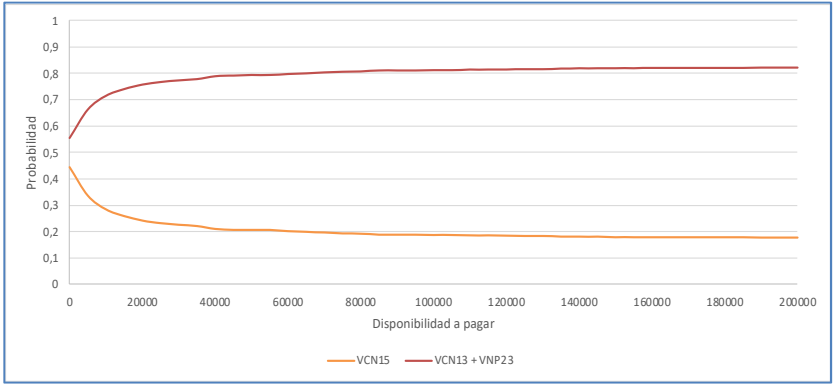
Estos resultados se confirman con el plano de coste-efectividad (Figura 14), al extenderse las simulaciones de Montecarlo por tres de los cuatro cuadrantes del plano: los dos de la izquierda (menor efectividad) y el inferior-derecho (mayor efectividad y menor coste).

Figura 25. Plano coste-efectividad incremental de la vacunación con VCN15 vs VCN13+VNP23. Población adulta inmunocomprometida



La curva de aceptabilidad establece una probabilidad del 23.2% de que la vacunación con VCN15 frente a VCN13+VNP23 sea coste-efectiva, bajo un umbral de DAP de 25 000 €/AVAC (Figura 16).

Figura 26. Curva de aceptabilidad de la vacunación con VCN15 vs VCN13+VNP23. Población adulta inmunocomprometida

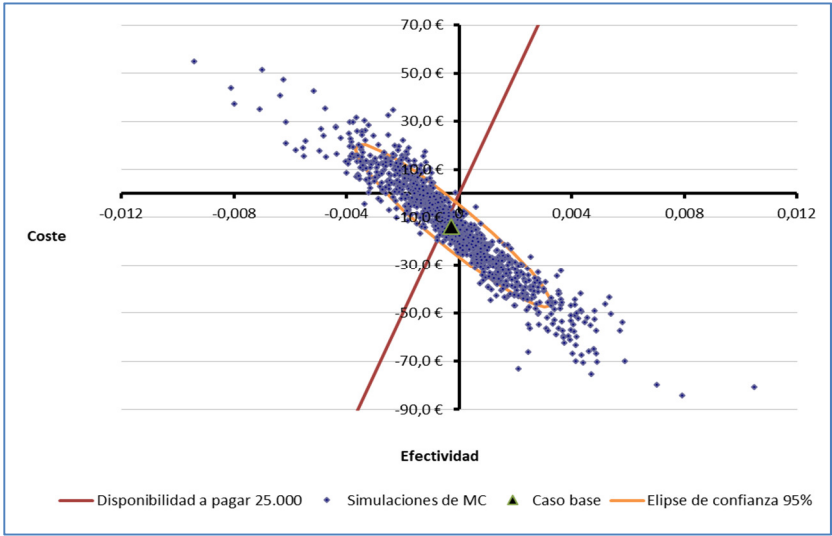


Respecto a la pauta en solitario con VCN20, el coste incremental puede variar entre -57.43 € y 24.5 €, y la efectividad entre -0.004 y 0.004 AVAC, haciendo que dicha pauta pueda considerarse desde dominante a dominada frente al comparador (VCN13+VNP23) (Tabla 63).

Tabla 63. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico. Población adulta inmunodeprimida. Vacunación con VCN20		
Concepto	VCN13+VNP23 [IC 95%]	VCN20 [IC 95%]
Coste	1166.32 € [1042.31; 1320.22]	1153.58 € [1019.53; 1307.0]
AVAC	26.173 [26.047; 26.298]	26.173 [26.045; 26.300]
Coste incremental		-13.60 [-57.43; 24.50]
AVAC incremental		-0.0002 [-0.004; 0.004]
RCEI	- coste, - efectiva [Dominante; Dominada]	
AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: ratio coste-efectividad incremental		

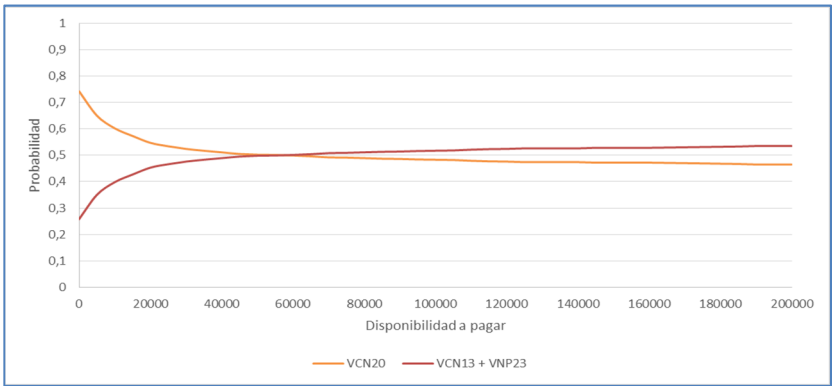
Al igual que la vacunación con VCN15, las simulaciones de Montecarlo se extienden los dos cuadrantes de la izquierda (menor efectividad) y el inferior-derecho (mayor efectividad y menor coste) del plano de coste-efectividad incremental (Figura 27).

Figura 27. Plano coste-efectividad incremental de la vacunación con VCN20 vs VCN13+VNP23. Población adulta inmunocomprometida



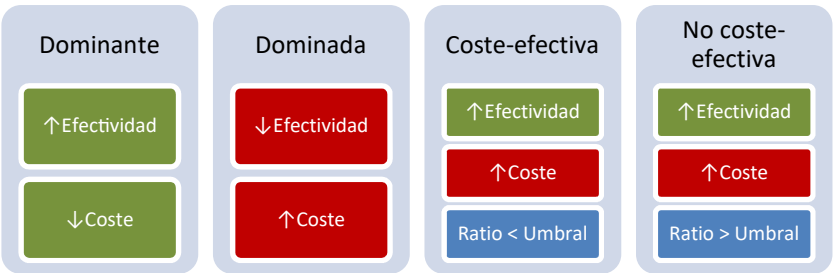
Por último, la curva de aceptabilidad muestra que esta pauta de vacunación sería coste-efectiva, frente a la vacunación con VCN13+VNP23, con un 53.4% de probabilidad, para un umbral de DAP de 25 000 €/AVAC (Figura 28).

Figura 28. Curva de aceptabilidad de la vacunación con VCN20 vs VCN13+VNP23. Población adulta inmunocomprometida



Anexo 7. Posibles resultados del análisis de coste-efectividad

Una estrategia, frente a un comparador, puede resultar:



Ratio de coste-efectividad incremental (RCEI) = Δ costes / Δ efectos
Umbral de coste-efectividad en España = 25 000 €/AVAC

La tecnología evaluada puede tener un coste mayor que el coste del comparador y además ser menos efectiva, en este caso la tecnología estaría desaconsejada, y recibe el nombre de **dominada**. Si ocurre justo lo contrario, la nueva tecnología recibe el nombre de **dominante**.

Lo más habitual es que la nueva tecnología sea **más efectiva pero también más cara** que el comparador. En estos casos nos debemos preguntar si vale la pena pagar un mayor coste para conseguir mayor efectividad. Ante un caso como éste es indispensable estimar la ratio coste-efectividad incremental (RCEI) que indica cuánto más cuesta una unidad adicional de efecto conseguida con la tecnología evaluada.

Para saber si estamos dispuestos a asumir un mayor coste por una mayor efectividad comparamos la RCEI con un **umbral de coste-efectividad**. Para España ha sido estimado en torno a 25 000 €/AVAC a partir del cual se podría decidir financiar o no una tecnología (31).

Anexo 8. Revisiones del informe

Revisiones de revisores externos (RE)

Sección del informe	Comentarios	Respuestas de autores
Valoración global	RE3: Me genera dudas la elección de 5 años como horizonte temporal del análisis sobre la vacunación infantil. ¿No se espera que la vacunación tenga un impacto más allá de este periodo? ¿Tiene la elección de este horizonte temporal efecto sobre las conclusiones? ¿Qué pasaría con la estrategia VCN15 si el horizonte temporal fuera el de “toda la vida del paciente”? RE3: No incluir los RCEI de estrategias dominadas/dominantes	RE3: La elección de este horizonte temporal para la población infantil refleja el hecho de que la incidencia de ENI y NN cae a partir de los 5 años de edad y que a partir del sexto año se asume que habría un desvanecimiento del efecto de la vacunación, tal y como se observa con otras vacunas conjugadas. Creemos que los efectos de la vacunación ocurren en gran medida en los primeros 5 años, quedando estos recogidos, por tanto, con el horizonte temporal establecido. De acuerdo con quitar las RCEI en estrategias dominadas o dominantes.
Resúmenes	RE1: “Esta enfermedad se puede...” Sugerencia: Gran parte de esta enfermedad... Argumento: Streptococcus pneumoniae o neumococo es un patógeno del que se han identificado más de 90 serotipos. Cada uno de ellos presenta diferencias en cuanto a manifestaciones clínicas, epidemiología, virulencia y resistencia a los antibióticos. K.A.Geno,G.L.Gilbert,J.Y.Song,I.C.Skovsted,K.P.Klugman,C.Jones,et al. Pneumococcal capsules and their types: Past, present, and future Clin Microbiol Rev.,28(2015) RE1: “En España se administran actualmente la VCN 13 a niños y la VNP23 a mayores de 60-65 años...” Diferentes estrategias según CCAA que han incluido en sus calendarios sistemáticos tanto la VCN13 antes, como la VCN20 en 2022	RE1: De acuerdo, fue sustituido por “Muchos casos de esta enfermedad...” De acuerdo, fue sustituido por “En España se recomienda actualmente...” RE2: De acuerdo.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas de autores
	(Cataluña, Murcia, Castilla León, La Rioja, Madrid, Andalucía, Cantabria, Castilla la Mancha, Galicia, Aragón...). RE2: Cambiaría el orden. En vez de “VCN20 y VCN15”, mejor “VCN15 y VCN20”	
Introducción	RE1: “La prevención de la EN se basa exclusivamente en ...” El impacto de las medidas básicas de prevención adoptadas durante la pandemia (lavado de manos, higiene respiratoria, uso de mascarillas) ha sido determinante para reducir las infecciones respiratorias. En algunos países se ha podido evidenciar que estas medidas de prevención han disminuido incluso la enfermedad neumocócica invasiva. Olry de Labry-Lima A, Bermúdez-Tamayo C, Martínez-Olmos J, Martín-Ruiz E. El uso de las mascarillas en la protección de las infecciones respiratorias: una revisión de revisiones. <i>Enferm Infecc Microbiol Clin</i>. 2021;39(9):436-44. Soler-Soneira M, Granero-Melcón B, Sastre-García M, Bertrán-Pérez-Hickman M, Amillategui-Dos Santos R, Cano-Portero R. Enfermedad Neumocócica Invasiva en España en 2022. <i>Boletín Epidemiológico Semanal</i>. 2023;31(4):260-273. doi: 10.4321/s2173-92772023000400006.	RE1: De acuerdo, se quitó “exclusivamente”.
Metodología	RE1: “La efectividad de VCN15 y VC 20 frente a ENI se asumió...” Se asumen estimaciones de efectividad frente a serotipos o pautas, incidencias, duración del efecto, etc. a lo largo de todo el documento. Una de las estimaciones menos consistente puede ser la cobertura de vacunación en adultos inmunocompetentes; si las estimaciones se hacen partiendo de una incidencia basal para una cobertura vacunal del 66% (Navarra), esta incidencia basal no sería extrapolable a otras poblaciones con coberturas vacunales muy diferentes (por ejemplo, en Galicia se estima en un 20% https://www.sergas.gal/Saude-publica/VE11-N01). No soy experta en análisis de coste-efectividad poblacional pero desde mi punto de vista la cobertura vacunal no influiría si se mantienen las tasas de coberturas pre-post, si se considera, no la población diana, si no solo a los sujetos que se vacunan como una cohorte de expuestos, y se asume que la vacuna VNP23 va a ser reemplazada en su totalidad por las nuevas conjugadas, con las mismas tasas de cobertura. Los resultados generan incertidumbre pero están muy bien discutidos en los apartados pertinentes.	RE1: Para la cobertura de vacunación en mayores de 65 años inmunocompetentes utilizamos el dato del Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra, porque los datos del Ministerio de Sanidad no permitieron la estimación de la cobertura acumulada. Los datos de la cobertura no están relacionados con la incidencia basal, que proviene de estadísticas oficiales a nivel nacional del año 2022. Además, el análisis de sensibilidad muestra que la variación de la cobertura de vacunación no cambia las conclusiones, o sea, no es un parámetro con influencia sobre los resultados del modelo. RE2: De acuerdo, añadido. Sí, es correcto, ya que las tres vacunas contienen el serotipo 3.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas de autores
	RE2: Decir "Zotero 6.0.23 (un programa de código abierto desarrollado por comunidad)" es inexacto. Es un proyecto de la Corporation for Digital Scholarship creado por Roy Rosenzweig del Center for History and New Media de la George Mason University. [https://www.zotero.org/support/credits_and_acknowledgments] RE2: ¿Son correctos los valores de la columna "Casos por serotipo 3 (%)" son iguales en cada grupo de año RE2: En el listado aparece al final de cada línea un "asterístico" que aparentemente no aporta información	Las sociedades marcadas con un asterisco aceptaron participar en el informe.
Resultados		
Discusión		
Conclusiones		
Anexos		
Contribución de los autores y revisores externos		

Revisiones de representantes de sociedades científicas (RSC)

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
Valoración global	RSC1: No se identifican claramente cuáles se consideran pacientes inmunocomprometidos, con lo que no se puede valorar el número de pacientes que se considerarían subsidiarios de recibir la vacuna RSC1: No se consideran los pacientes que residen en Residencias socio sanitarias, o asimilados (centros de discapacitados intelectuales, parálisis cerebral, prisiones) RSC4: No estoy de acuerdo con la asunción “La efectividad de las vacunas VCN15 y VCN20 se asumió igual a la efectividad observada de la VCN13” que aparece reiteradas veces a lo largo del documento RSC4: No se realiza una evaluación de las nuevas VNC en población de riesgo pediátrico, exclusivamente en población adulta. RSC4: Considero que no tiene mucho valor analizar la pauta secuencial VCN20 + VNP23 ya que tal como indica el CDC, una dosis única de VNC20 sería equivalente a la pauta VNC15 + VNP23. RSC5: Sustituir “Riesgo relativo” por “Razón de tasas” (Rothman et al. Measures of effect and measures of association. En: Lash TL et al., editores. Modern epidemiology. 4th edd. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2021: 79-103 RSC5: Sustituir “ratio” por “razón” tanto en el texto como en las tablas RSC8: En la página 139, en el apartado “Actualización del informe” propone la actualización del informe en 5 años, nos parece muy adecuada y necesaria esta revisión ya que en los estudios analizados figuran pautas de vacunación que en la práctica no se van a utilizar (según las últimas recomendaciones): VCN 15 sólo en adultos mayores, pauta secuencial VCN 20+VPN 23, o pautas diferentes en las vacunas infantiles, aquí se suponen iguales. RSC9: Merecería la pena señalar que la neumonía neumocócica es la primera causa de muerte por una enfermedad infecciosa en nuestro país, e incluso incluir algún dato más de la carga de enfermedad, ya que es un motivo muy importante de consulta en atención primaria pero también lo es desde el punto de vista de la carga hospitalaria. Todo ello supone un coste sanitario muy importante tanto en atención primaria como en atención hospitalaria, de tal forma que la vacunación es una de las	RSC1: Las personas inmunocomprometidas fueron definidas según la clasificación de inmunodeficiencias del Ministerio de Sanidad (Ministerio de Sanidad - Áreas - Salud pública - Prevención de la salud - Vacunaciones - Programa vacunación - Condiciones de riesgo). En base de los datos de Navarra, se estimó que el 1% de la población adulta pertenece al grupo de personas inmunocomprometidas. Los pacientes que residen en residencias socio-sanitarias forman parte de la población general considerada en el modelo. Es cierto que no se hizo un análisis específico para este subgrupo. RSC4: La efectividad de las vacunas VCN15 y VCN20 frente a la ENI se asumió igual a la efectividad observada para la VCN13 <u>para el conjunto de serotipos incluidos en cada una de ellas</u>, al no existir datos sobre efectividad relativos a estas dos nuevas vacunas. Es decir, la VCN15 y VCN20 son más efectivas que la VCN13 al incluir más serotipos. Sí, se asumió que la población pediátrica general incluye la población pediátrica de riesgo, ya que las incidencias utilizadas están calculadas para el conjunto. Además, la pauta de vacunación también sería la misma para la población de riesgo.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	medidas más eficientes que tenemos en el momento actual, además el poder tener vacunas con un amplio número de serotipos puede ser un beneficio potencial muy relevante. RSC9: Merece la pena incluir datos/publicaciones que aporten el significado clínico de los diferentes serotipos sobre todo de los más frecuentes. El 8 en los adultos, y el 3 en los niños, sobre todo este último ya que si bien parece que es un serotipo que escapa a los efectos de las vacunas sin embargo no queda clara que supone eso de cara al efecto clínico, por lo que no parece que ese sea un aspecto prioritario a la hora de la toma de decisiones sobre la vacuna que vamos a utilizar. RSC9: Es obvio que a mayor número de serotipos mayor protección tanto en niños como en adultos, pero la efectividad real de las vacunas va a depender sobre todo de las coberturas de vacunación, por lo que se echa en falta en el documento alguna reflexión sobre las medidas que podemos implementar para aumentar las coberturas de vacunación sobre todo el adultos y grupos de riesgo. Sino alcanzamos buenas coberturas de vacunación nos da igual cual sea la eficacia que tengas las vacunas y los serotipos que tengan. RSC9: En el informe se comenta que la evidencia es limitada y proviene de estudios de Europa, EEUU y Japón, mayoritariamente financiados por los fabricantes de las nuevas VCN que ponen de manifiesto que las vacunas son eficaces, efectivas y eficientes. Pero merece la pena llamar la atención sobre la importancia de hacer estudios de efectividad en nuestro entorno para tener datos de evidencia real en nuestro medio. Sobre todo, teniendo en cuenta que en un plazo relativamente corto vamos a tener vacunas con más serotipos, 21, 24 e incluso 30 o 31, por lo que toda la evidencia clínica que podamos tener será necesaria. RSC9: Una tarea pendiente en nuestro país son las coberturas de vacunación en grupos de riesgo y la implicación de todos los profesionales sanitarios en esta vacunación, necesitamos una mayor formación de los profesionales para que valoren la importancia de estos programas. Sin esta sensibilización realmente no podremos alcanzar los beneficios que nos ofrece la vacunación. RSC9: Necesitamos mayor evidencia clínica sobre la duración de la protección. RSC9: Parece obvio que con las vacunas actuales como la VCN20v podremos mejorar notablemente la efectividad de la vacunación frente a la enfermedad neumocócica, pero sería necesario conocer de forma clara la duración de la protección, y tal vez ese dato en los modelos no queda del todo claro, sería necesario aumentar la información sobre ese aspecto	Las estrategias con vacunación secuencial fueron incluidas en el modelo a petición del solicitante de este informe. RSC5: El riesgo relativo estima la frecuencia del efecto en el grupo de expuestos en relación al de no expuestos, por lo que es correcto ese término. La razón es sinónimo de la ratio, siendo ambas aceptadas por la RAE. RSC8: De acuerdo. RSC9: Haría falta disponer de fuentes de información concretas para incluir estas afirmaciones en la introducción. Algunos de los temas se comentan en la discusión (necesidad de estudios de efectividad de España). Las coberturas de vacunación son importantes a la hora de proteger a un mayor número de personas, pero no tienen influencia importante sobre los resultados de coste-efectividad de las vacunas (ver los análisis de sensibilidad). Además, en el análisis se asumió que la efectividad de las vacunas se desvanece con el tiempo, por lo que la protección se reduce. Concretamente, se estableció que "la efectividad de las vacunas conjugadas se mantiene constante durante los cinco primeros años tras la administración. A partir de entonces, se aplicó una reducción anual de la efectividad del 5% entre los años 6-10, del 10% entre los años 11-15 y efectividad nula a partir del año 16".

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	RSC11: No se ha evaluado en este informe el impacto que podría tener en la ENI la implantación de nirsevimab en las CCAA. La influencia de la infección por VRS en la incidencia de ENI en los primeros 2 años de vida creo que debería tenerse en cuenta e intentar medirse a partir de 2024. RSC11: Hay que tener en cuenta que el peso de serotipos que no crecen fácilmente en cultivos (como el 3) puede no estar siendo evaluado convenientemente en las CCAA que no tengan sistematizada la realización de PCR de neumococo en muestras como LCR, líquido pleural, líquido peritoneal o sangre. Puede ser un buen momento para mejorar la vigilancia nacional de la ENI implantando la PCR para neumococo en todos los servicios de Microbiología de hospitales terciarios en España. Bibliografía: Gomes-Silva et al. ESPID 2023: ESPID23-Abstracts-Book.pdf (espidmeeting.org) RSC11:Creo que habría que incluir en el texto que nos encontramos en un momento de gran incertidumbre en la lucha contra la ENI con vacunas. Primeramente, porque se está empezando a ver un verdadero fenómeno de reemplazo de serotipos en niños pequeños en España, aumentando la incidencia de ENi por serotipos no incluidos en la vacuna actual y, lo que es peor, alguno, como el ST3, incluido en la vacuna pero que es posible que nunca podamos prevenirlo con la tecnología vacunal que se está usando ahora. Por otra parte, no sabemos cómo se comportará la ENI en el futuro, pues las vacunas nuevas con mayor valencia parecen ser menos inmunógenas. La inestabilidad epidemiológica de los virus tras la pandemia de covid hace presagiar también sorpresas en el comportamiento de la EN.No sabemos si la diferencia en inmunogenicidad de VNC15 sobre VNC20 contra ST3 va a reflejarse en una mayor efectividad o no. RSC11: Oportunidades de investigación: No se han ensayado pautas mixtas con VNC15 y VNC20 en lactantes; quizás podría tener beneficios adicionales. No se ha explorado el uso de nirsevimab en la epidemiología de la ENI, ni se ha ensayado el impacto en la ENI si se empleara en el segundo año de vida, por ejemplo. RSC7: sin comentarios del documento RSC10: sin comentarios del documento RSC8_ACT: Tanto en la página 23, cómo en la página 150, explícitamente, como en otras páginas en general,cuando se habla de la revisión del informe, se propone dicha revisión a los 5 años. Consideramos que los datos de efectividad al estar ambas vacunas disponibles, 15 y 20v, para su uso en los programas generarán datos sólidos sobre su efectividad. Además es posible que en un tiempo no lejano, la evidencia científica pueda suponer cambios en la pauta vacunal... en base a todo esto	RSC11: El efecto de nirsevimab no está incluido en nuestro modelo, ya que las incidencias son de 2022 (datos más recientes disponibles). En una posible actualización del modelo, este efecto estaría incluido dentro de las incidencias de ENI más recientes. El tema del reemplazo de serotipos y el problema con el serotipo 3 se comenta en la discusión. También se realizó un escenario donde las vacunas no tendrían ningún efecto contra el serotipo 3, para observar cómo cambiarían los resultados de coste-efectividad. RSC8_ACT: La actualización del informe se debería realizar cuando cambie alguno de los parámetros clave del modelo, ya sea la efectividad clínica de al menos una de las vacunas evaluadas, sus pautas, los precios por dosis o las incidencias de las enfermedades consideradas, etc. Puede que esto ocurra antes de los 5 años estimados y siempre será a petición del Ministerio de Sanidad. RSC11_ACT: La combinación de la VCN20 con VNP23 fue una de las estrategias a evaluar por petición expresa del solicitante del informe. RSC11_ACT: El modelo no tiene en cuenta el impacto de las otras vacunaciones sobre las incidencias de la ENI. Sin embargo, trabaja con incidencias reales y actuales, que reflejan todo tipo de influencias externas.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	consideramos interesante la posibilidad de realizar una revisión intermedia antes de esos 5 años para mantener el informe lo más actualizado posible. RSC11_ACT: Se plantea la opción de VNC20+VNP23 como dominante en varios subgrupos. De forma generalizada, teniendo en cuenta las características de las VNP, la utilización de VNC20 podría obviar la necesidad de añadir VNP23 a la pauta vacunal en prácticamente todos los supuestos en la práctica. RSC11_ACT: Se echa de menos en el informe la inclusión de al menos un comentario en referencia a la interacción entre virus respiratorios y el neumococo como patógeno. En trabajos como este: 10.1016/j.ebiom.2023.104493, se pone de manifiesto la importancia que tienen virus como el VRS, hMPV, parainfluenza o influenza en la ENI. Teniendo en cuenta que en España en 2023-24 se han incluido dos estrategias de inmunización contra VRS (nirsevimab) e influenza (vacunación universal desde los 6 a los 59 meses), cabe esperar un impacto adicional en la ENI que debería ser tenido en cuenta en futuras evaluaciones de este tipo.	
Resúmenes	RSC3: No se puede decir en el texto que en España se administra la vacuna VNP23 en adultos. También se lleva utilizando varios años la VCN13 en muchas CCAA y esto habría que indicarlo RSC3: No concuerda que se incluyera bibliografía publicada a fecha 31-8-2023 y citar en la bibliografía un artículo con fecha de diciembre de 2023. En concreto, el artículo 36 se publicó con fecha 22-12-2023. Por tanto, o se retira ese artículo o se cambia la fecha de búsqueda de publicaciones o se pone en el texto que como excepción se incluyó este boletín. RSC3: Nueva VCN (definir cuál, entiendo que habláis de la VCN20 pero hay que indicarlo) RSC4: En lugar de “aún no se dispone de datos de eficacia protectora” sugiero “No hay estudios de eficacia de las nuevas vacunas VNC15 y VNC20 ya que no sería ético hacer estudios con placebo, existiendo otras VNC”. RSC5: Suprimir “hipotético”, puesto que hay estudios que muestran falta de efectividad RSC11: En estas fechas, ya se está administrando VNC15 en algunas comunidades (por si se quiere ser mas preciso en el párrafo). RSC11: No hay estudios en niños inmunocomprometidos con VNC20 y resulta preocupante que no los haya hecho la compañía.	RSC3: Se cambió a “se recomienda”. El escenario con VCN13 como comparador, que es la situación en algunas CC.AA., se analiza en el apartado IV.2.2.4. La revisión sistemática buscó estudios publicados hasta el 31-8-2023, ya que es un proceso estandarizado, complejo y requiere tiempo para el cribado de referencias, extracción de datos, análisis y síntesis. Por otro lado, la bibliografía utilizada para alimentar el modelo (como el artículo de Soler-Soneira et al.) o para documentar el contexto, no hubo fecha límite de la búsqueda. Se aclaró a qué nueva VCN nos referimos. RSC4: Es verdad que no sería ético hacer estudios con placebo, pero la efectividad se puede estudiar también a través de datos de vida real (RWD), comparando con un periodo

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	RSC3_ACT: Se indica el ahorro con el uso de VCN15. Igualmente debería indicarse el potencial ahorro con el uso de VCN20 y no el impacto en coste a 5 años. Añadir también el impacto en coste a 5 años de VCN15. Es decir utilizar los mismos análisis para ambas vacunas (ahorro e impacto), no está bien usar ahorro para una e impacto presupuestario para otra RSC3_ACT: Incluir datos de ahorro e impacto en ambas estrategias secuenciales (VNC15+VNP23 y VNC20+VNP23). La pauta secuencial VCN15 y VNP23 no se indica el ahorro RSC3_ACT: Incluir datos de ahorro con uso de VNC20 no solo de impacto presupuestario para que siga el mismo esquema o criterio utilizado que los párrafos anteriores y posteriores	anterior o entre dos regiones con diferentes estrategias de vacunación. RSC5: El escenario sin efectividad frente al serotipo 3 es hipotético. RSC11: Se cambió a “se recomienda”. RSC3_ACT: Se utiliza el mismo análisis del impacto presupuestario para las dos vacunas (diferencia entre los costes de dos estrategias – la nueva y la actual). En el caso de la VCN15 ese impacto es negativo y por eso se habla de ahorros. Los resultados del análisis de impacto presupuestario detallados para todas las estrategias evaluadas se encuentran en el apartado IV.2.4.
Introducción	RSC5: Sustituir “exclusivamente” por “fundamentalmente” ya la vacuna no es la única medida de prevención. Se pueden administrar inmunoglobulinas o profilaxis antibiótica a determinados pacientes con inmunodeficiencias o con asplenia (American Academy of Pediatrics. Red Book 2021-2024 Report on the Committee on Infectious Diseases. 32nd ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2021). RSC3: Cuando citáis los artículos 5-7, por favor Incluir la siguiente referencia que incluye datos epidemiológicos de toda España desde 2009 al 2019 generados por el laboratorio de referencia de neumococos del ISCIII. De Miguel S et al. Clin Infect Dis. 2021 Dec 6;73(11):e3778-e3787. doi: 10.1093/cid/ciaa1483 RSC4: Añadiría después de “...y está indicada para la prevención de ENI y neumonía en adultos (9)”; “mientras que Prevenar 20 está indicada para la prevención de enfermedades invasivas, neumonía y otitis media aguda causadas por Streptococcus pneumoniae en lactantes, niños y adolescentes desde 6 semanas hasta menos de 18 años de edad”. Referencia: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/apexxna	RSC5: De acuerdo. RSC3: Referencia añadida. RSC4: Indicación de Prevenar 20 fue añadida. Es verdad que no sería ético hacer estudios con placebo, pero la efectividad se puede estudiar también a través de datos de vida real (RWD), comparando con un periodo anterior o entre dos regiones con diferentes estrategias de vacunación. Actualmente se carece también de este tipo de evidencia.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	RSC4: En lugar de “Todavía no están disponibles los datos de eficacia protectora” sugiero “No hay estudios de eficacia de las nuevas vacunas VNC15 y VNC20 ya que no sería ético hacer estudios con placebo, existiendo otras VNC. Tampoco se pueden hacer estudios de eficacia comparada con las VNC10 y la VNC13, ya que, dada la eficacia de éstas, sería necesario hacer estudios con una cantidad ingente de niños para poder encontrar diferencias significativas. Por ello, la autorización de las nuevas VNC15 y la VNC20 se ha basado en criterios inmunológicos de no inferioridad con respecto a la VNC13.” (634-635) RSC11: Realmente, las vacunas conjugadas VNC15 y VNC20 son menos inmunógenas que VNC13 para varios serotipos. Cuantos más serotipos incluidos en la vacuna, menos inmunogenicidad. Por ejemplo, según datos de Pfizer, VNC20 incumple criterios OMS de no inferioridad con respecto a VNC13 para 6 serotipos. Datos no publicados fueron presentados a la ACIP (https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-02/slides-02-22/Pneumococcal-04-Watson-508.pdf, pág 6). En el caso de VNC15, en su ensayo pivotal PNEU-PED se demuestra inferioridad para el serotipo 6A (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X22015754?via%3Dihub#t0015). Reformulación: Pese a que ambas se han mostrado menos inmunógenas (excepto VNC15 para el serotipo 3) que su comparador (VNC13), no se conoce en la actualidad si este hecho tendrá implicaciones en la efectividad vacunal.	RSC11: Las incertidumbres sobre la efectividad de las nuevas vacunas se comentan en la Discusión.
Metodología	RSC3: Se estima la ENI en función del año 2022 que es un año que todavía es atípico por la pandemia de SARS-CoV-2 lo que quiere decir que la carga de enfermedad está lejos de ser la real en la actualidad. ¿Por qué no se ha incluido el año 2019 (justo previo a la pandemia) que es cuando los niveles de ENI se pueden comparar más con lo que ocurra en 2023? Esto debería explicarse. Además, se utiliza un valor de ENI a partir de un boletín publicado fuera del periodo aceptado (diciembre de 2023). Este boletín no es una publicación revisada por pares. Existe un artículo en pre-print con datos del primer semestre del 2023 y del 2022 completo que se podía haber incluido para calcular las incidencias. https://ssrn.com/abstract=458645 RSC3: Por qué no se usó los datos de población del INE y en su lugar se usaron los datos de población de Navarra. No queda claro en el texto. RSC3: Mismo comentario que antes al utilizar los datos de la referencia 36 para calcular la incidencia. El año 2022 no refleja realmente la carga de enfermedad por serotipos que circulan al ser un año que todavía está influenciado por la pandemia y las medidas no farmacológicas	RSC3: Los datos del 2022 publicados en el Boletín Semanal Epidemiológico muestran una subida a niveles incluso mayores que los pre-pandémicos. Por esta razón se utilizaron estos datos en el modelo. Por otra parte, aunque para la revisión sistemática se buscaron estudios publicados hasta el 31-8-2023, para la bibliografía utilizada para alimentar el modelo (como el artículo de Soler-Soneira et al.) no hubo fecha límite de la búsqueda. Se usó la ponderación basada en datos de Navarra porque las estadísticas del INE no diferencian entre la población inmunocompetente e inmunocomprometida.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	RSC3: ¿Por qué no se incluyen datos de coberturas a nivel nacional? Incluir una CCAA no es representativo. Lo mismo se aplica para las coberturas en inmunodeprimidos RSC3: Mismo comentario que antes al utilizar los datos de la referencia 36 para calcular la incidencia. Además, en ese estudio no se incluyen datos de distribución de serotipos en inmunodeprimidos RSC5: Explicar porque se diferenció según serotipo 3 RSC5: Las figuras 3 y 4 son idénticas. Debería justificarse porque el modelo es el mismo cuando el riesgo de muerte es superior en personas inmunodeprimidas (Janoff EN et al. Streptococcus pneumoniae. En: Bennett JE et al., editores. Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia: Elsevier 2021: 2473-91) RSC5: Las incidencias actuales reflejan la efectividad de VNP23V y también la de las vacunas conjugadas que se utilizan en determinados colectivos RSC4: Considero que la frase "..., suponiendo que la VNP23 tiene una efectividad constante en los 15 primeros años y nula a partir de este" es demasiado optimista. La mayoría de los trabajos publicados apuntan a la mayor efectividad en el primer año tras su administración y en el mejor de los casos, de hasta 5 años. De ahí que el refuerzo en grupos de riesgo esté indicado a los 5 años de la dosis previa, siempre que persista la condición de alto riesgo. RSC8: La vacuna VNP23 tiene una efectividad constante en los 15 primeros años y nula a partir de este...¿Se podría poner la referencia de este dato?, acabo de encontrar un artículo que concluye esto: https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003326 No sé si es el que se usa de referencia ya que otros, incluso la propia ficha técnica de la vacuna, concluyen que el descenso de la efectividad se produce antes de ese tiempo. RSC11: Lo que reza el texto no es correcto. Los individuos que sufren determinadas enfermedades como inmunodeficiencia primaria, síndrome de Down o asplenia congénita, por citar tres ejemplos, deben ser vacunados con pautas 3+1 cuando son diagnosticados con menos de 6 meses. Bibliografía: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf	RSC5: La efectividad limitada frente al serotipo 3 se comenta en la Discusión. Las figuras 3 y 4 son idénticas porque la estructura del modelo es la misma para la población de mayores de 65 años y adultos inmunocomprometidos. Eso no significa que las incidencias, efectividad, mortalidad y el resto de los parámetros sean iguales para las dos poblaciones. Además, en cada figura se parte de poblaciones distintas: "Población ≥65 años inmunocompetente" en la figura 3, y "Población ≥18 años inmunodeprimida" en la figura 4. Correcto, las incidencias actuales reflejan la efectividad de todas las vacunas utilizadas en diferentes colectivos. RSC4, RSC8: El desvanecimiento de la VNP23 es un supuesto conservador que utiliza la mayoría de los modelos publicados. Por falta de más evidencia, se adoptó el mismo supuesto que puede sobrevalorar la durabilidad del efecto y por lo tanto, rebajar el coste-efectividad de las nuevas vacunas conjugadas. RSC11: De acuerdo, no se tuvieron en cuenta los grupos de riesgo que necesitan la pauta 3+1. El porcentaje de casos atribuibles al S. pneumoniae se asumió igual para todos los diagnósticos debido a falta de otros datos más exactos.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	RSC11: Hay que tener en cuenta que esta estimación es muy inexacta. Al no estar estandarizado el uso en AP y muchos hospitales de pruebas diagnósticas de biología molecular (PCR) para <i>S. pneumoniae</i>, el porcentaje de casos de neumonía que requiere ingreso atribuible a neumococo podría ser mayor (en el estudio en el que se basa esta afirmación no se usa PCR de forma sistemática en el diagnóstico microbiológico https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S1201971220304690). Se puede utilizar el modelo, pero teniendo en cuenta esta inexactitud que puede ser determinante. Asumir que otros diagnósticos como bacteriemia o peritonitis tienen también un 18,5 % de probabilidad de ser por neumococo no se puede asumir, a mi entender, con tanta ligereza. Es esperable un porcentaje muy diferente en las tres categorías. RSC11: De nuevo, el artículo de referencia puede tener limitaciones importantes, al tratarse de OMA supuradas espontáneamente (no son la mayoría en la realidad). El porcentaje de OMA por neumococo podría ser mayor. Es mejor buscar referencias donde se obtengan muestras por timpanocentesis (https://www.analesdepediatria.org/es-etilogia-bacteriana-otitis-media-aguda-articulo-S1695403315005585), aunque ahí también el papel del neumococo como colonizador/patógeno sería difícil de asegurar (de hecho, la mayoría de las OMA evolucionan bien sin el uso de antibióticos). Habría que dejar constancia de todas estas limitaciones en el texto (si bien es la bibliografía que hay publicada). RSC11: Hay que recordar que la inmunogenicidad de VNC15 y VNC20 es algo inferior que la de VNC13, por lo que la efectividad también podría ser menor. Todavía se desconoce. RSC3_ACT: Duración del efecto de la vacuna (desvanecimiento). Deberíais explicar si esas valoraciones que hacéis proceden de alguna publicación o no porque considerar 10 años de efecto de las vacunas polisacárida es excesivo. Si alguna publicación lo demuestra deberíais citarla. RSC3_ACT: No me parece apropiado que no consideréis que puede haber efecto indirecto tras el uso de la vacuna pediátrica en población adulta justificándolo por el hecho de que no se haya demostrado con las nuevas vacunas conjugadas de 15 y 20 serotipos. Teniendo en cuenta que se ha demostrado con el uso de VCN7, VN10 y VCN13 deberíais considerarlo. Eso es importante porque el uso pediátrico de VCN20 podría tener mayor impacto de carga de enfermedad en adultos que el uso pediátrico de VCN15 y esto se debería considerar en los estudios de coste-efectividad pediátricos.	RSC3_ACT: La duración del efecto de la vacuna polisacárida es un supuesto por falta de datos de vida real. El mismo supuesto lo hace la mayoría de los modelos publicados. RSC3_ACT: El efecto indirecto de la vacunación infantil con VCN13 está reflejado en las incidencias de ENI y demás enfermedades de los adultos. Lo que no se modelizó en el caso base, es el efecto que tendría sobre la población de adultos una hipotética vacunación de los niños con las nuevas vacunas conjugadas. Este efecto se simuló en uno de los escenarios dentro del análisis de sensibilidad.
Resultados	RSC3: No veo claro cómo se han obtenido estas cifras. Según la distribución de serotipos de la referencia 36 que es la utilizada para este fin, no me cuadran las cifras de casos por serotipos VCN15	RSC3: Hay que tener en cuenta que la tabla informa de casos de enfermedad por 100.000 niños menores de 5 años, y que los casos

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	y VCN20 en < 5 años con esta tabla de casos evitados. Deberían evitarse muchos más casos con la VCN20 porque incluye más serotipos que afectan a este grupo de edad. RSC3: Tabla 45: No me cuadran los datos de casos en función de las vacunas. Hay más casos de enfermedad en VCN15 que en pauta secuencial y también hay más casos de enfermedad en VCN15 que en VCN20 (tabla 45) RSC3: Tabla 50: No me cuadran los datos de casos en función de las vacunas. Hay más casos de enfermedad en VCN15 que en pauta secuencial y también hay más casos de enfermedad en VCN15 que en VCN20 RSC3: Analizáis la pauta secuencial en inmunodeprimidos y se concluye que la pauta secuencial VCN20 y VNP23 es dominante. Deberíais incluir en alguna parte del documento, quizás en la discusión que el uso de vacunas polisacáridicas produce un fenómeno de hiporespuesta con dosis adicionales de la vacuna y también deplección de células B de memoria que son las que generarán anticuerpos frente a futuras dosis de próximas vacunas. Esto es importante destacarlo porque hay nuevas vacunas conjugadas para el adulto con mayor espectro de serotipos en fase 3 que vendrán al mercado en los próximos años y esto habría que al menos considerarlo en el documento porque limita mucho futuras respuestas de estos pacientes cuando se quieran beneficiar de las nuevas vacunas. Referencias: Curr Opin Infect Dis. 2012 Jun;25(3):292-303. doi: 10.1097/QCO.0b013e3283531b0f J Infect Dis. 2018 Jun 5;218(1):26-34. doi: 10.1093/infdis/jiy135. RSC5: No debería compararse con no vacunación RSC5: Sustituir “efectividad (RR)” por RR (o por Razón de tasas según lo propuesto anteriormente), porque efectividad es distinto a RR RSC11: Sin ser un especialista en fármacoconomía, la gran variabilidad encontrada en el RCEI con ínfimo impacto en AVAC, me crea incertidumbre sobre si la metodología empleada para evaluar las opciones posibles es la idónea. RSC11: Realmente, las vacunas conjugadas VNC15 y VNC20 son menos inmunógenas que VNC13 para varios serotipos. Cuantos más serotipos incluidos en la vacuna, menos inmunogenicidad. Por ejemplo, según datos de Pfizer, VNC20 incumple criterios OMS de no inferioridad con respecto a VNC13 para 6 serotipos. Datos no publicados fueron presentados a la ACIP	evitados son la diferencia frente al comparador, que es la VCN13. En el caso de los mayores de 65 años y adultos inmunocomprometidos, es correcto que hay más casos con VCN15 que con la pauta secuencial, porque esta segunda tiene la efectividad añadida de la VNP23. Por otro lado, debe haber más casos de enfermedad con VCN15 que con VCN20, ya que la primera cubre menos serotipos. La reflexión sobre el uso de vacunas polisacáridas y el fenómeno de hiporespuesta es interesante pero no es objeto de este estudio. Seguramente se debería tener en cuenta en futuros estudios con nuevas vacunas. RSC5: El escenario de No vacunación no es una opción realista en España. RSC5: Ponemos “efectividad (RR)” para dejar claro que la efectividad de la vacuna está expresada a través de esta ratio. RSC11: El impacto relativamente pequeño en AVAC es común para la evaluación de programas poblacionales como es la vacunación, ya que proporcionalmente solo una mínima parte de la población desarrolla la enfermedad, y por lo tanto los casos evitados también son pocos en comparación con el número de los individuos intervenidos. Sin embargo, este tipo de modelización es válido

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	(https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-02/slides-02-22/Pneumococcal-04-Watson-508.pdf, pág 6). En el caso de VNC15, en su ensayo pivotal PNEU-PED se demuestra inferioridad para el serotipo 6A (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X22015754?via%3Dihub#t0015). Reformulación: Pese a que ambas se han mostrado menos inmunógenas (excepto VNC15 para el serotipo 3) que su comparador (VNC13), no se conoce en la actualidad si este hecho tendrá implicaciones en la efectividad vacunal. RSC11_ACT: Sorprende el cálculo de RCEI para VNC20 con precio actual (superando con creces el umbral aceptable para España) y que esta estrategia pase a considerarse como coste-efectiva con una disminución de tan solo 9 euros por dosis. Cabe cerciorarse de que este cálculo es correcto (también los de la tabla 43). RSC3_ACT: NO se ha considerado el escenario de evaluar los casos que se podrían evitar por cepas resistentes y/o con sensibilidad disminuida a los antibióticos. Esto es fundamental porque infecciones por neumococos resistentes suponen mucho mayor gasto sanitario al incrementar los días de hospitalización y la posibilidad de fallo terapéutico. Esto es un aspecto crucial que debería considerarse en un estudio de coste-efectividad. Si necesitáis la epidemiología de España por neumococos con sensibilidad disminuida podéis revisar los datos de nuestro artículo publicado en Lancet Microbe en 2022 (Sempere J et al DOI: 10.1016/S2666-5247(22)00127-6) que evalúa la resistencia en España en los últimos 16 años RSC3_ACT: En la vacunación universal del adulto inmunocompetente, cuando valoráis pautas secuenciales deberíais considerar la posibilidad de no cumplimiento de la pauta secuencial completa. Existen numerosas publicaciones donde se demuestra que en pautas secuenciales la primera vacuna sí se administra con altas coberturas mientras que la segunda vacuna (en este caso la polisacáridica) el porcentaje de pacientes que CUMPLE la estrategia vacunal completa cae mucho. Esto debería considerarse en el análisis y tendría que mencionarse en el texto. Un ejemplo, si el grado de cumplimiento de pauta secuencial con VCN15 + VPN23 es muy bajo (como se ha descrito en la literatura), entonces esos pacientes quedarían solamente vacunados con VCN15 y no sería coste-efectivo. Sin embargo, si el no cumplimiento es en el caso de VCN20 + VPN23 y el paciente queda solamente vacunado con VCN20 sigue siendo dominante ese supuesto	para evaluar el coste-efectividad de los programas de vacunación. La inmunogenicidad disminuida de las nuevas vacunas conjugadas se comenta en la discusión. RSC11_ACT: Los resultados con los precios actuales demuestran la gran sensibilidad al precio por dosis. Los cálculos son correctos. RSC3_ACT: No se tiene explícitamente en cuenta el efecto de la resistencia a los antibióticos. Sin embargo, las incidencias actuales de ENI y NN reflejan ese efecto actual en España. RSC3_ACT: No se tuvo en cuenta la no adherencia a las pautas secuenciales. Se añadió como limitación del modelo en la discusión. El efecto de la cobertura vacunal se puede observar en el análisis de sensibilidad.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	RSC3_ACT: También debería mencionarse la falta de cumplimiento como un factor importante que no se ha tenido en cuenta en estos análisis con pautas secuenciales en población inmunocomprometida y valorar lo expuesto en el punto anterior.	
Discusión	RSC11: He aquí uno de los dilemas que puede hacer decantar la balanza de uno u otro lado. ¿Por qué se hizo una simulación suponiendo una efectividad cero para serotipo 3 con el uso de ambas vacunas y no se analizó qué diferencia supondría que la VNC15 fuera superior a VNC20 sobre el serotipo más frecuente en España en todas las edades? Por inmunogenicidad hay diferencia entre las dos vacunas para este serotipo (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38073483/), ¿cómo quedaría el modelo si VNC15 evitara efectivamente enfermedad por ST3 de una forma muy superior a VNC20? RSC3: Incluir la siguiente referencia que incluye datos epidemiológicos de toda España desde 2009 al 2019 y donde se describe el reemplazo de serotipos en diferentes grupos de edad. Son datos del laboratorio de referencia de neumococos del ISCIII. De Miguel S et al. Clin Infect Dis. 2021 Dec 6;73(11):e3778-e3787. doi: 10.1093/cid/ciaa1483	RSC11: Se necesitan datos rigurosos sobre este supuesto de la superioridad de la VNC15 sobre la VNC20. RSC3: Referencia incluida.
Conclusiones	RSC5_ACT: Especificar la edad en vez “población de mayores” RSC3_ACT: En ese párrafo se refiere a estudios realizados en otros países. No procede indicar ahí los resultados de este análisis de coste efectividad para población pediátrica porque más tarde en esa misma página ya se detalla los resultados obtenidos para España. En ese párrafo se refiere a conclusiones observadas en la literatura para otros países RSC3_ACT: Cuando se habla de posibles factores que pueden afectar debería incluirse el grado de cumplimiento/incumplimiento de pautas secuenciales a nivel de administración de la segunda vacuna, el efecto que pueden tener las vacunas para reducir la circulación de cepas resistentes a los antibióticos	RSC5_ACT: En las conclusiones sobre los estudios económicos en población de mayores no se especifica la edad porque no todos los estudios incluidos usaron la misma edad de los sujetos. En las conclusiones sobre los resultados del modelo de este informe sí se usa la edad exacta. RSC3_ACT: Efectivamente, el párrafo se refiere a los resultados de los estudios identificados en la revisión sistemática y se comenta en concreto el único estudio identificado para España, por su relevancia para este informe. RSC3_ACT: El efecto de la resistencia a los antibióticos se menciona en la discusión, pero no era objeto de nuestro análisis.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
Anexos	RSC5_ACT: Los miles deben separarse con espacio, no con punto. Siguiendo el criterio que han seguido en todo el documento de separar decimales con punto, el valor que muestran de 25.000 € correspondería a 25 € y no a 25 000 €	RSC_ACT: Corregido.
RSC1: Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN Canarias) RSC2: Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP) RSC3: Grupo de microorganismos patógenos de la Sociedad Española de Microbiología (SEM) RSC4: Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) RSC5: Sociedad Española de Epidemiología (SEE) RSC6: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) RSC7: Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) RSC8: Asociación Española de Vacunología RSC9: Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG) RSC10: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP) RSC11: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) _ACT: Comentarios correspondientes a la versión actualizada (junio 2024) del informe.		

Revisiones de Representantes de Asociaciones de Pacientes (RAP)

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
Valoración global		
Resúmenes	RAP1: “más tipos de la bacteria” debería cambiarse a “ que cubren más serotipos de la bacteria” (362)	Se trata de resumen en términos sencillos, por eso se evitó utilizar el término serotipos.
Introducción		
Metodología		
Resultados		
Discusión		

Conclusiones	RAP1: También se debería añadir el coste de VCN15 en esta conclusión para que el lector compare por sí solo la diferencia (2732)	De acuerdo.
Anexos		
RAP1: Asociación de Apoyo e Información a Familiares y Pacientes con Neumonía (NEUMOAI)		

Revisiones de Representantes de Industria (RI)

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
Valoración global	RI1: En el presente estudio se ha realizado un elaborado y complejo trabajo a fin de evaluar el impacto de la incorporación de las nuevas vacunas anti-neumocócicas en España. No obstante, consideramos que la metodología utilizada y los resultados obtenidos no reflejan adecuadamente el impacto esperado de las nuevas vacunas conjugadas anti-neumocócicas VNC15 y VNC20. Análisis de coste-efectividad en población pediátrica: 1) Conforme a los resultados del análisis de coste-efectividad realizado en población pediátrica de 0-4 años, VNC20 no sería coste-efectivo frente a VNC13. Estos resultados no están alineados con la literatura científica actualmente disponible. → En el informe se muestran los resultados de una revisión sistemática de la literatura, de la cual se concluye que “Los resultados fueron homogéneos, con las nuevas VCN siendo coste-efectivas o dominantes sobre la VCN13 para diferentes países europeos, Estados Unidos y Japón” (L.508-510;p.19). Cabe destacar que durante el proceso de elaboración de este informe, nuevos análisis de coste-efectividad relativos a la evaluación de la eficiencia de la implementación de VNC20 en Canadá, Alemania, Japón y Corea del Sur han sido publicados (Lytle D et al. Hum Vaccin Immunother. 2023 Aug;19(2):2257426; Ta A et al. Infect Dis Ther. 2024 Jun;13(6):1333-1358; Shinjoh et al. Expert Rev Vaccines. 2024 Jan-Dec;23(1):485-497; Kang DW et al. Vaccine. 2024 Jun 5:S0264-410X(24)00616-9). En todos ellos VCN20 resulta dominante (menos costoso y más efectivo) que VNC13. Concretamente, en los estudios realizados en Alemania y Canadá se concluyó que VNC20 es dominante frente a VNC15. → Existe también evidencia publicada de evaluaciones económicas realizadas por agencias de evaluaciones de tecnologías sanitarias (HTA) con el fin de emitir recomendaciones en cuanto a la vacunación frente al neumococo en población pediátrica. Concretamente, cabe destacar la evaluación de coste-efectividad realizada por el Advisory Committee on immunization Practices (ACIP) en los Estados Unidos de América (EEUU) en la cual se concluye que la vacunación infantil con VNC20 se encuentra en rango de coste-efectividad cuando se compara tanto frente a VNC13 como VNC15 (Stoecker C et al. ACIP 2023. Accesible en: Economic assessment of routine PCV20 for children (cdc.gov)). De este modo, consideramos que la obtención de un resultado que no es consistente con la evidencia publicada hasta el momento debería analizarse con un mayor nivel de detalle en el informe a fin de proveer una interpretación que permita entender esta discrepancia. 2) Tras revisar el informe entendemos que la obtención de estos resultados se debe a determinadas	RI1: Población pediátrica: 1) Los resultados de la revisión de la literatura no tienen por que coincidir con las conclusiones de un modelo económico independiente hecho con parámetros de España, teniendo en cuenta que la mayoría de los estudios incluidos en la revisión tienen un conflicto de interés por ser financiados por el fabricante de la vacuna evaluada. Además, como se comenta en la discusión, se analizan distintos números de dosis para la VCN20. Mientras que en la literatura se estudia la administración de 3 dosis, en el modelo económico realizado en este informe se incluyen 4 dosis, ya que en el momento de la realización de este se aprobó en España que la pauta vacunal con VCN20 es de cuatro dosis. La fecha de la búsqueda de la revisión sistemática fue del 31/8/2023, por lo que no incluye los nuevos estudios citados. Sin embargo, en su mayoría se trata del mismo modelo económico elaborado por el fabricante y adaptado a diferentes países. La publicación independiente citada (ACIP 2023) es una presentación de los

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	limitaciones del modelo, siendo la más relevante la infraestimación del número de casos evitados a consecuencia de la vacunación de la población pediátrica con VNC15 o VNC20. Atendiendo a la metodología presentada en el informe, consideramos que esta infraestimación se debe fundamentalmente a los siguientes factores: → Estimación de la incidencia: en el modelo se ajusta la incidencia de la enfermedad para estimar el porcentaje causado específicamente por <i>S. Pneumoniae</i> (18,5%) en ausencia de evidencia científica robusta publicada que permita realizar dicho ajuste sin introducir un elevado grado de incertidumbre en el modelo. → Efectividad vacunal: Adicionalmente, sobre la incidencia ajustada de neumonía neumocócica se aplica una efectividad vacunal (EV) que ha sido estimada para neumonía por cualquier causa. Se menciona en el informe que esta EV ha sido estimada siguiendo la metodología utilizada por MSD en su publicación (Huang et al.2023). En dicha publicación, la EV se estima a partir de los datos de eficacia de los ensayos clínicos de VNC7 en los cuales la EV fue medida frente a neumonía por cualquier causa. Dado que la EV frente a la neumonía neumocócica es mayor que la EV frente a la neumonía por cualquier causa, sugerimos 1) considerar en el análisis la EV frente a neumonía neumocócica; o bien 2) no ajustar la incidencia por el porcentaje de enfermedad debida a <i>S. pneumoniae</i>. Es importante destacar que esta segunda opción es el que se ha utilizado de manera más habitual en las evaluaciones económicas publicadas hasta la fecha. → Se estima la efectividad vacunal siguiendo un cálculo de RR que infraestima la capacidad de las nuevas vacunas VNC15 y VNC20 para proteger frente a la enfermedad neumocócica. Considerando que, conforme a los resultados del análisis de sensibilidad determinístico, la efectividad vacunal es uno de los 3 parámetros que más afecta al modelo, y de estos 3, es el que acarrea un mayor grado de incertidumbre, sería de gran utilidad que se ofreciera un mayor nivel de detalle en los datos utilizados para los cálculos correspondientes. → Efecto indirecto: No se está considerando en el modelo el efecto indirecto que la inclusión de las nuevas vacunas pueda tener sobre la carga de enfermedad causada por los serotipos no incluidos en VNC13, sobre aquella población pediátrica que no va a recibir VNC15 o VNC20 por estar previamente vacunada con VNC13. Múltiples estudios han demostrado que las vacunas antineumocócicas conjugadas reducen la portación de serotipos vacunales en niños vacunados, reduciendo así las oportunidades de transmisión (Dagan R et al. J Infect Dis. 2002;185(7):927-936; Cohen R et al. Pediatr Infect Dis J. 2012;31(3):297-301). La disminución de la transmisión de neumococo de niños a adultos se ha traducido en una reducción de las tasas de ENI en adultos desde la introducción de las vacunas antineumocócicas conjugadas en los calendarios de vacunación infantil (Davis SM et al. Vaccine. 2013;32(1):133-145). Por lo anterior, la vacunación con vacunas antineumocócicas conjugadas puede ayudar a proteger individuos no vacunados a través del efecto indirecto. La modelización del efecto indirecto es un aspecto que va más allá de los modelos de vacunación antineumocócica. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud	resultados de un modelo económico para EEUU, no publicados como artículo científico. La VCN20 es dominante sobre la VCN13 o VCN15 solamente en poblaciones con factores de riesgo y no en población infantil sana. El rango de coste-efectividad depende del umbral de aceptabilidad utilizado. 2) Es cierto que la VE frente a NN se basa en los datos con NN por cualquier causa, ya que no se dispone de datos precisos para NN debida al <i>S. pneumoniae</i>. Por lo tanto, la VE puede estar infravalorada, tanto para la VCN20 como la VCN15. Sin embargo, en el análisis de sensibilidad (IV.2.1.2.) se puede observar que las variaciones en el RR relacionado con NNH o NNA no cambia en ningún caso las conclusiones (VCN15 dominante, VCN20 no coste-efectiva). Incluso si estos RR los reducimos a 0 (es decir, asumimos un 100% de efectividad de la vacunación para la NN), la RCEI de la VCN20 es igual a 99.841 €/AVAC (resultados no incluidos en el informe). Es cierto que la vacunación con vacunas antineumocócicas conjugadas puede ayudar a proteger individuos no vacunados a través del efecto indirecto. En el caso de la población infantil, la población no vacunada es insignificante (2.2%). Otra cosa es el

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	(OMS), los efectos indirectos de las vacunas son cruciales para alcanzar y sostener altas tasas de protección. Excluir el efecto indirecto de las evaluaciones económicas de las VNC supone por tanto obviar un aspecto crítico del impacto de las vacunas a nivel poblacional (WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes, Ed II, October 2019 . Accesible en:). → Horizonte temporal: El modelo contempla un horizonte temporal a 5 años. En una evaluación económica el horizonte temporal debe ser lo suficientemente amplio como para capturar todos los efectos tanto positivos como negativos derivados de la vacunación (WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes, Ed II, October 2019 . Accesible en: WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes, 2nd ed). De acuerdo a la guía de evaluaciones económicas de ISPOR, el horizonte temporal dependerá de la duración de la efectividad vacunal (Mauskopf J et al. Value Health. 2018 Oct;21(10):1133-1149). En el modelo se asume una EV completa durante los 5 años, dato que concuerda con el estudio observacional de referencia de efectividad de VNC13 (Savulescu C et al. Vaccine. 2022 Jun 23;40(29):3963-3974). Tras los 5 años con efecto vacunal completo, se espera que el efecto directo de la vacunación comience a reducirse con el tiempo. Por lo tanto, un análisis con un horizonte temporal corto (5 años) no permite contabilizar todos los casos de enfermedad evitada en los años en los que la EV va disminuyendo progresivamente infraestimando el número de casos evitados gracias a la vacunación. 3) El análisis se está realizando con asunciones de precios dado que VNC20 aún no ha sido financiada por el SNS. Análisis de coste-efectividad en población adulta: En el informe se recogen dos análisis, uno en población igual o mayor de 65 años y otro en población adulta inmunocomprometida. 1. En población ≥65 años, el estudio concluye que VNC20 es dominante frente a la vacunación con VNC15. Este resultado está alineado con publicaciones recientes, en particular con el estudio de Canterero D et al. (Vaccine. 2023 Aug 14;41(36):5342-5349), análisis de coste-efectividad realizado por Pfizer y validado por un panel de expertos, en el cual se comparó la eficiencia de la vacunación con VNC20 frente a VNC13 y VNC15 en mayores de 60 años en España. En ambos casos VNC20 resultó ser la estrategia dominante. En este mismo estudio, se evaluaron también diversos análisis de escenarios entre los cuales se incluyó la vacunación en población de riesgo y diversas pautas vacunales atendiendo a la heterogeneidad de recomendaciones presentes en España en el momento del análisis. El resultado obtenido demostró que VNC20 es dominante frente a VNC13 y VNC15 en población de riesgo, y dominante o coste-efectivo en todos los escenarios evaluados. 2. En población inmunocomprometida, el informe concluye que la alternativa de preferencia es la pauta combinada de VNC20+VNP23. Consideramos que estos resultados presentan alguna limitaciones.	efecto indirecto que tendrían las nuevas vacunas conjugadas sobre la carga de la enfermedad por serotipos no incluidos en VCN13 en población previamente vacunada con la VCN13. Este efecto no se modelizó en este análisis y no se prevé que pudiera tener efecto relevante sobre las conclusiones. Se considera que el horizonte temporal de 5 años para la población infantil es suficiente, ya que la gran mayoría de los casos de la enfermedad ocurren en los primeros 5 años de 3) El modelo trabaja con precios informados por el Ministerio de Sanidad. RI1: Población adulta: Los comparadores se ajustaron a las recomendaciones oficiales de España en 2023, para conocer el coste-efectividad de las nuevas vacunas conjugadas frente a la situación actual. El hecho de que las CCAA incluyen nuevas vacunas en sus calendarios vacunales sin evidencia científica independiente sobre su coste-efectividad, es una realidad, pero no afecta la justificación de la elección de los comparadores en el modelo. Las estrategias con vacunación secuencial fueron incluidas en el

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	En ambos análisis las comparativas planteadas no se ajustan a la realidad del contexto español actual o de las recomendaciones oficiales. En estos momentos, todas las CCAA, a excepción a la Ciudad Autónoma de Melilla, han incluido en sus recomendaciones el uso de VNC20. Así mismo, conforme a las recomendaciones del ECDC, se considera poco probable el uso de VNC20 en combinación con VNP23 o el uso de VNC15 sin combinación. Consideramos importante resaltar que se debería revisar el uso de las vacunas polisacáridas. Las vacunas conjugadas contienen polisacáridos capsulares conjugados covalentemente a una proteína transportadora. Por lo anterior, inducen memoria inmunológica y dan lugar a respuestas secundarias de anticuerpos (contienen antígenos T-dependientes). Inducen respuesta inmune en niños menores de 2 años de edad (son inmunógenas desde los primeros meses de vida). Generan inmunidad en las mucosas, disminuyendo la colonización nasofaríngea de serotipos vacunales, de lo que depende la protección indirecta (Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Generalidades de las vacunas. Manual de vacunas en línea de la AEP Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-1). A diferencia de las vacunas polisacáridas, las vacunas conjugadas como PCV13, han demostrado eficacia y efectividad frente a la neumonía neumocócica (Bonten MJ et al. N Engl J Med. 2015;372(12):1114-1125; McLaughlin JM et al. In Infect Dis. 2018;67(10):1498-1506). Por el contrario, las vacunas polisacáridas contienen polisacáridos capsulares simples purificados. Por lo anterior, no inducen memoria inmunológica, ni respuestas secundarias de anticuerpos (son antígenos T-independientes). Son poco inmunógenas en niños menores de 2 años de edad y producen tolerancia inmune o hiporrespuesta (la administración repetida de estas vacunas induce tras cada nueva administración, un título menor de anticuerpos) (Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Generalidades de las vacunas. Manual de vacunas en línea de la AEP Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-1). En este contexto, es importante resaltar que el objetivo de desarrollar VNC20 fue fundamentalmente el de reemplazar a VNP23 por las razones anteriormente expuestas, de tal forma que no existen, ni se contemplan a futuro, estudios de VNC20+VNP23. Metodológicamente, algunas de las limitaciones expuestas en el análisis de pediatría son de aplicación en este análisis, como el cálculo del RR o en particular el escenario hipotético sin la vacuna VNP23, especialmente si se considera que en varias CCAA llevan años vacunando a la población adulta con VNC13 y por tanto resulta poco preciso aplicar este ajuste sin datos fiables disponibles.	modelo a petición del solicitante de este informe. La situación de algunas CCAA donde se vacuna con VCN13 a la población de mayores de 65 años o más se modelizó en uno de los escenarios dentro del análisis de sensibilidad.
Resúmenes		
Introducción		
Metodología	RI1: Actualmente (2024) las Comunidades Autónomas (CCAA) de Galicia, Islas Baleares, Aragón, Murcia, Asturias, Islas Canarias, Andalucía, Extremadura y la ciudad autónoma de Melilla han incluido en sus	RI1: El hecho de que las CCAA incluyen nuevas vacunas en sus

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	recomendaciones la vacunación con VNC20 pediátrico a los 2, 4, 6 y 11 meses (Recomendacions de vacunació fronte ao pneumococo. PROGRAMA GALEGO DE VACINACIÓN. Dirección Xeral de Saúde Pública Actualización, 15 de abril de 2024; Conselleria de Salut.Direcció General de Salut Pública.Instrucció de la directora general de Salut Pública en relació a la vacuna contra el pneumococ emprada en el calendari de vacunació infantil.; Gobierno de Aragón. Actualización vacunación antineumocócica Aragón 2024. Circular DGSP 02/2024; Servicio Murciano de Salud. Vacunación antineumocócica en personas sanas y con condiciones de riesgo de cualquier edad. Abril 2024.; Gobierno del Principado de Asturias. Actualizaciones en el Programa de Vacunaciones de Asturias para 2024; Servicio Canario de la Salud. Dirección General de Salud Pública. Instrucción del jefe de Servicio de Epidemiología y prevención sobre el uso de la vacuna neumocócica conjugada 20 valente (VNC20-PREVENAR 20) en población infantil en sustitución de la vacuna neumocócica conjugada trecevalente (VNC13- PREVENAR 13); Junta de Andalucía. Consejería de Salud y Consumo. Programa de vacunación frente a neumococo en Andalucía 2024; Servicio Extremeño de Salud. Nota informativa: Sustitución de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente por la vacuna antineumocócica 20-valente en la edad pediátrica; Ciudad Autónoma de Melilla. Consejería de Políticas Sociales y de Salud Pública. Orden N° 2042, de fecha 21 de junio de 2024, relativa a modificación calendario de vacunación - Prevenar 13 a Prevenar 20), mientras que las CCAA de Castilla y León y La Rioja han recomendado esquemas mixtos con VNC15 para vacunación sistemática y VNC20 para vacunación en población con factores de riesgo. (Junta de Castilla y León. Actualización del programa de vacunación frente al neumococo de Castilla y León. Abril 2024; Servicio de Epidemiología y Prevención Sanitaria. La Rioja. Actualización en vacunación frente al neumococo. Actualización abril 2024) En relación a la indicación en el adulto, actualmente todas las CCAA y ciudades autónomas han incluido la vacunación con VNC20 en el adulto, siguiendo recomendaciones por edad y por riesgo. Secretaria de Salut Pública. Subdirecció General de Promoció de la Salut. Generalitat de Catalunya. Recomanacions de la vacunació sistemàtica antipneumocòccica conjugada 20-valent a Catalunya Programa de vacunacions de Catalunya. Maig 2023. Disponible en: https://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/promocio_salut/vacunacions/02protocols_i_recomanacions/1358_PREVENTIVA_Recomanacions-de-la-vacunacio-sistematica-antipneumococcia-conjugada-20-valent-a-Catalunya-nov-2022.pdf Servicio Murciano de Salud. Vacunación antineumocócica en personas sanas y con condiciones de riesgo de cualquier edad.[internet][acceso abril 2024] Disponible en: https://www.murciasalud.es/documents/5435832/5539780/Protocolo+de+vacunaci%C3%B3n+antineumoc%C3%B3cica.pdf/1fbdf9c3-cb0b-be72-7a1e-c082c8781aed?t=1713787595128 Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad. Actualización del programa de vacunación frente al neumococo de Castilla y León. Junio 2023. [internet][acceso junio 2023] Disponible en:	calendarios vacunales sin evidencia científica independiente sobre su coste-efectividad, es una realidad, y aumenta la justificación de este informe. RI1: La fecha de la búsqueda de la revisión sistemática fue del 31/8/2023, por lo que no incluye los nuevos estudios citados. Sin embargo, en su mayoría se trata del mismo modelo económico elaborado por el fabricante y adaptado a diferentes países. RI1: Se modelizó el escenario “sin vacuna”, restando el efecto de VCN13 en la población infantil, para poder añadir el efecto de las nuevas vacunas en niños no vacunados, para las que algunos de los datos de VE están disponibles solamente para “cualquier serotipo”. Es cierto que no se modelizó la dinámica e interacción entre los diferentes serotipos, el reemplazo de serotipos o el efecto rebaño. RI1: El modelo trabaja con precios informados por el Ministerio de Sanidad, que no se consideran confidenciales. RI1: Se considera que el horizonte temporal de 5 años para la población infantil es suficiente, ya que la gran

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/vacunaciones/programa-vacunacion-frente-neumococo-actualizacion-junio-20.ficheros/2478729-ACTUALIZACION%20NEUMO%202023_28062023.pdf Servicio de Epidemiología y Prevención Sanitaria. La Rioja. Actualización en vacunación frente al neumococo. Actualización abril 2024 [internet][acceso Abril 2024] Disponible en: https://www.riojasalud.es/files/content/salud-publica-consumo/epidemiologia/vacunaciones/Actualizacion_neumococo.pdf RECOMENDACIONES DE VACUNACION FRENTE A ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA EN CALENDARIO SISTEMÁTICO PARA ADULTOS SANOS Y PERSONAS INCLUIDAS EN GRUPOS DE RIESGO 24 marzo 2023. Disponible en: https://www.coento.com/fileadmin/media/Ficheros_para_contenidos/INSTRUCCION_1-2023.pdf Consejería de Salud y Consumo. Junta de Andalucía. Programa de vacunación frente a neumococo en Andalucía 2023. 12 abril 2023. [internet][acceso abril 2023] Disponible en: https://www.andavac.es/wp-content/uploads/2023/04/Instruccion-DGSPyOF_6_2023-Vacunacion-Neumococo-Andalucia-Abril-2023-F.pdf Dirección General de Salud Pública. Comunidad de Madrid. Vacunación frente a neumococo en el adulto. 13 de marzo de 2023. [internet][acceso abril 2023] Disponible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/prev/doc_tecnico_vacunacion_frente_a_neumococo_en_el_adulto_def.pdf Consejería de Sanidad. Gobierno de Cantabria. Instrucción de actualización de la vacunación antineumocócica en personas adultas mediante vacuna conjugada 20 Valente en Cantabria. 9 mayo 2023. [internet][acceso mayo 2023] Disponible en: https://verificacsv.cantabria.es/verificacsv/?codigoVerificacion=A0600ARuv0xsegiHYrCBKuC7zYXDJLYdAU3n8j Boletín oficial ciudad de Ceuta. BOCCE N°6306. 23 mayo 2023 [internet][acceso oct 2023] Disponible en: https://www.ceuta.es/ceuta/component/download/finish/1911-mayo/21894-bocce-6306-23-05-2023?Itemid=0 Servizo de Control de Enfermedades Transmisibles. Dirección Xeral de Saúde Pública. Xunta de Galicia. Recomendacións de vacunación fronte ao pneumococo en persoas de 18 e máis anos. 1 junio 2023. [internet][acceso junio 2023] Disponible en: https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/7146/Instruccion_vacinacion_Pneumococo.pdf Gobierno de Aragón. Actualización vacunación antineumocócica Aragón 2024. Circular DGSP 02/2024. [internet][acceso abril 2024] Disponible en: https://www.aragon.es/documents/d/guest/circular_dgsp_02-2024_actualizacion_vacunacion_neumococo_2024-def.pdf	mayoría de los casos de la enfermedad ocurren en los primeros 5 años de vida, así como los efectos de la vacunación, ya que a partir de entonces estos se ven desvanecidos. Por tanto, los mayores efectos de la vacunación quedan recogidos con el horizonte temporal establecido. RI1: Se utilizaron los datos más recientes de incidencias donde fuera posible, concretamente del año 2022, ya que se observó que desde la pandemia, las incidencias han vuelto o incluso han superado los niveles anteriores al 2019. RI1: Es cierto que la VE frente a NN se basa en los datos con NN por cualquier causa, ya que no se dispone de datos precisos para NN por cada serotipo. Por lo tanto, la VE puede estar infravalorada, tanto para la VCN20 como la VCN15. Sin embargo, en el análisis de sensibilidad (IV.2.1.2.) se puede observar que las variaciones en el RR relacionado con NNH o NNA no cambia en ningún caso las conclusiones (VCN15 dominante, VCN20 no coste-efectiva). Incluso si estos RR los reducimos a 0 (es decir, asumimos un 100% de efectividad de la vacunación para la NN), la RCEI de la VCN20 es igual a 99.841 €/AVAC (resultados no incluidos en el informe).

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	Servicio Canario de Salud. Dorección General de Salud Pública. Protocolo de Vacunación contra la enfermedad neumocócica en la Comunidad Autónoma de Canarias.Mayo de 2024 Conselleria Salut. Gobierno Islas Baleares. Instrucció de la Directora General de Salut Pública en relació a la vacuna contra el pneumococ emprada en el calendari de vacunació de l'adult. Octubre 2023. [internet][acceso nov 2023] Disponible en: https://www.caib.es/sites/vacunacions/f/4406310 Servicio Extremeño de Salud. Dirección General de Salud Pública. Nota informativa: Sustitución de la vacunación antineumocócica conjugada 13-valente por la vacuna antineumocócica conjugada 20-valente a los 65 y más años en el calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida y a partir de los 18 años en el calendario de grupos de riesgo. Enero 2024 [internet][acceso ene 2024] Disponible en: https://sede.gobex.es/SEDE/csv/codSeguroVerificacion.jsf (CSV: FDESMMHKRHTLHSHQC4RPR2TGCW9848) Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra. Servicio de Epidemiología y Prevención Sanitaria. Sección de Enfermedades Transmisibles y Vacunaciones. Sustitución de Prevenar13 por Apexxnar en la vacunación frente a la enfermedad neumocócica invasiva a determinados grupos de riesgo. Diciembre 2023 [internet][acceso dic 2023] Disponible en: https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/60EC3E70-CD63-4424-9CED-0382BB32D093/489319/202311VacunacionfrenteEnfermedadNeumococicaconApe.pdf Departamento de Salud. Gobierno Vasco. Manual de vacunaciones e inmunizaciones. Febrero 2024 [internet][accesp feb 2024] Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/manual_vacunaciones/es_def/adjuntos/MANUAL-VACUNACIONES-2024.pdf Generalitat Valenciana. Protocolo de Vacunación frente al neumococo en población adulta en la Comunidad Valenciana. [internet][Acceso Abril 2024] Disponible en: sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/Protocolo_neumococo_cas.pdf Gobierno del Principado de Asturias. Actualizaciones en el Programa de Vacunaciones de Asturias para 2024. Ciudad Autónoma de Melilla. Consejería de Políticas Sociales y de Salud Pública. Orden N° 2042, de fecha 21 de junio de 2024, relativa a modificación calendario de vacunación - Prevenar 13 a Prevenar 20 RI1: Desde la última revisión del informe han sido publicados una serie de análisis de coste-efectividad de VNC20 que resultaría de gran interés poder incluir en la revisión bibliográfica. Estos estudios son: Cost-effectiveness analysis of PCV20 to prevent pneumococcal disease in the Canadian pediatric population (Lytle D et al. Hum Vaccin Immunother. 2023 Aug;19(2):2257426) Cost-effectiveness of PCV20 to Prevent Pneumococcal Disease in the Pediatric Population: A German Societal Perspective Analysis (Ta A et al. Infect Dis Ther. 2024 Jun;13(6):1333-1358); Cost-effectiveness analysis of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine for routine pediatric vaccination programs in Japan (Shinjo et al. Expert Rev Vaccines. 2024 Jan-Dec;23(1):485-497)	RI1: Las incidencias de OMA son del periodo prepandémico (2016-2019), porque no se disponía de datos del 2022 como pasó con las incidencias de ENI. RI1: Para las tasas de mortalidad se utilizó el mismo conjunto de datos que para la estimación de las incidencias de ENI y NN. RI1: Los datos de mortalidad de la población general es de 2021 por no tener disponibles datos de 2022. RI1: Para la VE de las vacunas conjugadas se utilizaron datos de Domínguez et al. 2017 por proporcionar datos observacionales de España. El estudio propuesto por el revisor (Savulescu 2022) proporciona datos similares pero incluye solamente 68 casos de España. RI2: Los precios de todas las vacunas consideradas fueron comunicadas a los investigadores por el Ministerio de Sanidad sin ninguna indicación de que sean confidenciales. RI2: La no inferioridad de las dos vacunas nuevas conjugadas frente a VCN13 es un supuesto asumido por todos los modelos económicos

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	Cost-effectiveness analysis of the 20-valent pneumococcal conjugate vaccine for the pediatric population in South Korea (Kang DW et al. Vaccine. 2024 Jun 5:S0264-410X(24)00616-9) RI1: Comparaciones del análisis pediátrico: Se especifica que se han diseñado dos escenarios: uno considerando la situación actual de VNC13 y otro en el que la población no hubiera sido vacunada con VNC13. - Se especifica que VNC13 se analiza a partir de los datos actuales de incidencia donde la efectividad de VNC13 quedaría integrada (tabla 3). - Se especifica que VNC15 y VNC20 se analizan partiendo de datos de incidencia estimados en un escenario hipotético sin vacuna (tabla 3). Sería de gran utilidad, para entender mejor el modelo, incluir en una tabla del informe los valores de incidencia calculados para el escenario hipotético sin vacuna, ya que en la tabla 6 p. 47 sólo se recogen los valores de incidencia considerados actuales. Asimismo, consideramos que el escenario hipotético sin vacuna requiere de una aproximación metodológica que presenta una serie de limitaciones que se podrían discutir con mayor detalle en el apartado de discusión. En base a la información disponible en el informe, entendemos que la aplicación de esta aproximación para descontar el impacto de VNC13 supone asumir que: - Los RR estimados en base a los diferentes serotipos incluidos en las vacunas (VCN7, VCN13 y sin vacuna) son independientes y pueden combinarse de forma lineal. No obstante, la dinámica e interacción entre los diferentes serotipos puede no ser independiente. La vacunación podría impactar sobre la prevalencia de los serotipos no cubiertos por la vacuna a través de mecanismos como el reemplazo de serotipos o el efecto rebaño, por ejemplo. - La proporción de casos causados por los serotipos cubiertos por cada una de las vacunas (VNC7, VNC13) es fija. Sin embargo, estas proporciones pueden variar con el tiempo. Es por ello que si las proporciones estimadas no son representativas de la situación epidemiológica actual, se estarían generando imprecisiones en el cálculo final del RR. RI1: Tabla 4: precios confidenciales de las vacunas. En estos momentos VNC20 aún no está financiado por el SNS para la indicación de pediatría por lo que no dispone de precio. RI1: Horizonte temporal: En el análisis se establece un horizonte temporal de 5 años. Cuando se valora el efecto de una vacuna, cuanto menor es el horizonte temporal (HT), menos probabilidad hay de reflejar su verdadero impacto, puesto que un HT reducido estaría infraestimando el número de casos evitados gracias a la vacunación, y con ello infraestimaría los potenciales AVACs generados y los costes evitados. En este sentido, las guías de evaluaciones económicas aconsejan el uso de HT que permitan	publicados. Se necesitaría más evidencia de eficacia y efectividad de ambas vacunas. Las incertidumbres sobre la efectividad vacunal se comenta en la discusión de este informe (V.3.). La mejor respuesta inmune a la VNC15 (estadísticamente significativa), respecto de la VNC20 no ha demostrado relevancia clínica (al menos por el momento), por lo que se mantiene el supuesto de la no inferioridad. RI2: Los supuestos sobre la protección de la VCN20 frente a NN se hicieron por falta de otros datos robustos. RI2: Los supuestos sobre la protección de la VCN15 y VCN20 frente a OMA se hicieron por falta de otros datos robustos. RI2: El desvanecimiento del efecto de las vacunas en la población infantil no se incluye por usar un horizonte temporal corto (5 años), durante el que más probablemente no ocurre un desvanecimiento clínicamente relevante.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	recoger todo el efecto que una vacuna pueda tener, en base a la duración estimada de la efectividad vacunal (WHO guide for standardization fo economic evaluations of immunization programmes, Ed II, October 2019 . Accesible en: ; Mauskopf J et al. Value Health. 2018 Oct;21(10):1133-1149). Concretamente, en el modelo se considera una efectividad vacunal completa durante los 5 años del análisis por lo que, se podría ampliar el HT modelizando una disminución progresiva (o desvanecimiento) a partir del quinto año, hasta alcanzar una efectividad vacunal de 0 (Lytle D et al. Hum Vaccin Immunother. 2023 Aug;19(2):2257426). RI1: Incidencia de ENI: se utilizan los datos del CMBD del año 2022 (pandemia). Sugerimos utilizar los datos del estudio de De Miguel S et al. del Instituto de Salud Carlos III (Clin Infect Dis. 2021;73[11]:e3778-e87). En dicho estudio, se analizan los datos del Laboratorio Nacional de Referencia del Neumococo en un periodo de 10 años (2009-2019). Adicionalmente, estos datos han sido revisados por pares. A fin de reducir la incertidumbre de los datos empleados en el modelo, consideramos que sería más adecuado utilizar los datos sugeridos, en lugar de los códigos CIE10 del CMBD, dadas además las limitaciones inherentes al uso de dicha codificación. RI1: Ajuste de la incidencia para estimar el número de casos por S. pneumoniae: Sugerimos no considerar este paso en el análisis ya que metodológicamente aporta más incertidumbre que evidencia, atendiendo a las siguientes razones: - Consideramos que la referencia utilizada no es apropiada (Valdivieso Martínez AI et al. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. 2020;98:194-9), puesto que en el estudio el agente etiológico sólo se pudo confirmar en el 18% de los casos (16% antígeno en líquido pleural, 4% cultivo de líquido pleural, 4% hemocultivo y un caso confirmado por PCR). Resulta importante destacar que, en la práctica clínica habitual, no se realizan pruebas de detección de S. pneumoniae en las manifestaciones no invasivas de la enfermedad (la manifestación más prevalente de la enfermedad neumocócica). Por lo anterior, existe una tendencia a infraestimar este valor. De hecho, los autores comentan que la limitación más importante de este estudio es la falta de aislamientos de S. pneumoniae en muchos casos y la falta de conocimiento de los serotipos específicos de S. pneumoniae aislados durante el periodo de seis años "Among the limitations of our study, the most important are the lack of isolation of Streptococcus pneumoniae in many cases [...]". - En conjunto, hay una falta de evidencia científica que permita establecer qué porcentaje de la enfermedad no invasiva, en particular neumonía, es debida a S. pneumoniae. Aparte del estudio referenciado en este informe, cabe destacar el estudio CAPA (Torres A et al. Clin Infect Dis. 2021 Sep 15;73(6):1075-1085), un estudio observacional, prospectivo, que describe la evolución y la distribución de los serotipos neumocócicos en adultos hospitalizados por Neumonía Adquirida en la Comunidad en España desde	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	2011 a 2018. En este estudio, se utilizó el Urinary Antigen Detection Test (UAD Test) de forma sistemática, y se observó que <i>S. pneumoniae</i> fue el agente causal más frecuente de NAC hospitalizada identificado en la población de estudio (28,8%) – lo que está por encima del valor estimado en el estudio de Valdivieso Martínez et al. - Debido a esta falta de evidencia científica, los modelos de coste-efectividad publicados hasta la fecha en vacunación antineumocócica, en su mayoría modelizan la neumonía por cualquier causa en lugar de la neumonía neumocócica (Huang M et al. <i>Vaccines</i>, 2023;11(1):135; Lytle D et al. <i>Hum Vaccin Immunother</i>. 2023 Aug;19(2):2257426). - Cabe añadir que la efectividad vacunal utilizada en el presente análisis se estima a partir de datos de VCN7 frente a neumonía por cualquier causa, es decir, no es EV frente a neumonía por <i>S. pneumoniae</i>, donde se esperaría un valor de EV superior. - Adicionalmente, resulta impreciso asumir que la proporción de casos de pitorax con fístula, peritonitis o bacteriemia por <i>S. pneumoniae</i> sea igual al tratarse de patologías completamente diferentes entre sí. Los estudios publicados en empiema (comparable a pitorax) muestran una alta variabilidad en los porcentajes de enfermedad causada por <i>S. pneumoniae</i> reportados, no obstante en todos los casos se describen valores superiores al 18,5%, llegando a estimarse incluso en un 71.1% en Italia (Jacobson J et al. <i>PLoS One</i>. 2024 Jun 25;19(6):e0304861; Goettler D et al. <i>Vaccine</i>. 2020 Jan 16;38(3):570-577; Madhi F et al. <i>J Pediatric Infect Dis Soc</i>. 2019 Nov 6;8(5):474-477). De forma similar, los valores publicados en relación a la bacteriemia presentan gran variabilidad, habiendo un estudio realizado en España tras la introducción de VNC13 y en el cual se reportó que el 79,1% de las bacteriemias fueron causadas por <i>S. pneumoniae</i> (Hernández-Bou S et al. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i>. 2018 Aug;37(8):1457; Ferreira M et al. <i>Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)</i>. 2023 Feb;41(2):85-91). RI1: Se menciona en el texto que “no se incluyen datos posteriores a 2019 debido a que pueden estar sesgados por el efecto de la COVID-19”. Entendemos que esta afirmación sería de igual aplicación para los datos de incidencia de ENI extraídos del CMBD para el año 2022. RI1: Cálculo de la tasa de letalidad de ENI y NNH: Sería importante aclarar si para la estimación del número de Éxitus también se considera el ajuste del 18,5%. En lugar de calcular la letalidad a partir de los Éxitus del CMBD, sugerimos utilizar las referencias de 1) Gil-Prieto et al. (<i>Antibiotics (Basel)</i>. 2023;12(1):172) para la estimación de la letalidad en neumonía neumocócica hospitalizada; y el estudio de De Miguel S et al. (<i>Microorganisms</i>. 2021 Nov 3;9(11):2286) para estimar la letalidad de ENI.	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	RI1: Mortalidad de población general: se obtienen los datos para el año 2021. Puesto que la incidencia se ha estimado con datos del 2022, sugerimos incluir la mortalidad correspondiente al mismo año. RI1: Efectividad de las vacunas frente a ENI: Para la estimación de la efectividad vacunal (EV) de VNC15 y VNC20 se utiliza el estudio de Domínguez A et al. (PloS One. 2017;12(8):e01831191). En su lugar, sugerimos utilizar el estudio de Savulescu C et al. (Vaccine. 2022 Jun 23;40(29):3963-3974). Éste último, es un estudio prospectivo, de cohortes, indirecto, en el que se extraen datos en vida real de los sistemas de vigilancia nacional de 9 países de Europa (Red SplDnet: Streptococcus pneumoniae Invasive Disease Network), del periodo 2012 - 2018 (N=2805), entre los que se encuentra España. Este estudio incluyó una población de 6,9 millones de niños menores de 5 años. Los casos son ENI por serotipos vacunales y los controles son ENI por serotipos no vacunales. Se evaluó la efectividad de al menos una dosis de VNC13 y de la pauta completa (serie primaria y dosis de refuerzo) de VNC13, siendo la efectividad de 84,2% y de 88,7% respectivamente. RI1: Efectividad de las vacunas frente a NN: Para la estimación de la EV de VNC15 y VNC20 se utilizaron los datos del estudio de Huang M et al. (Vaccines.2023;11(1):135). En este estudio, un análisis de CE realizado por MSD para valorar la eficiencia de la introducción de VNC15 frente VNC13, se especifica que la efectividad vacunal se estima frente a neumonía hospitalizada y ambulatoria por cualquier causa. Considerar esta EV frente a neumonía por cualquier causa y aplicarla sobre una tasa de incidencia ajustada por el porcentaje de casos de S. pneumoniae, supone infraestimar de forma considerable el número de casos potencialmente evitados por las nuevas vacunas conjugadas. Esto es debido principalmente a que la EV frente a neumonía por cualquier causa es menor que la EV frente a neumonía neumocócica. RI1: Sería de gran utilidad disponer de mayor nivel de detalle en las explicaciones en cuanto a cómo se han calculados los RR. RI1: A fin de poder entender cómo se han estimado los datos de EV en el estudio, sugerimos que sería de gran utilidad incluir en el informe mayor detalle en cuanto a las estimaciones y los cálculos obtenidos a partir del informe interno proporcionado por MSD. RI2: Tabla 4. Costes unitarios relativos a cada vacuna relativa a los precios financiados de las vacunas de las que MSD es titular, es expresamente designada por MSD como confidencial y no debe ser divulgada o comunicada a terceros por ser constitutiva de secretos empresariales de estrategia comercial cuya divulgación resultaría en un perjuicio irreparable para sus intereses económicos y comerciales. Por ello, se solicita la eliminación del precio financiado de estas vacunas en el informe.	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	RI2: Se afirma que las vacunas nuevas VCN15 y VCN20 cumplen con el criterio de no inferioridad frente a VCN13 en cuanto a la inmunogenicidad respecto a los serotipos incluidos. Según el assesment report de la EMA para VCN20 los dos estudios pediátricos de VCN20 son considerados "Fallidos" al no cumplir los endpoints coprimarios para los 20 serotipos.-(pág 185) Cabe destacar que, los resultados de los estudios pivotaes pediátricos de VCN20 tanto en pauta 2+1 como pauta 3+1, no cumplen el criterio de no inferioridad en todos los serotipos. En la pauta 3+1, el criterio medido por el % de respondedores que alcanza el umbral de IgG> de 0,35mcg/ml tras la serie primaria, no se cumple en 5 serotipos de 13 compartidos entre VCN13 y VCN20 y no se cumple en 1 serotipo adicional de VCN20. En el caso de la pauta 2+1, el critior de la tas de repsondedores no se cumple en 9 de 13 serotipos compartidos entre VCN13 y VCN20 y en 2 serotipos adicionales de VCN20.Según las IgG GMRs el criterio de no inferioridad no se cumplió en 4 de 13 serotipos compartidos tras la serie primaria y en 1 de 13 tras el booster. En el estudio de VCN20 en población adulta, no se cumple el criterio primario de no inferioridad de VCN20 comparado con VNP23 frente al serotipo 8. Se solicita modificar la afirmación del cumplimineto de los criterios de no inferioridad de VNC20. RI2: "La efectividad de las vacunas VCN15 y VCN20 frente a la ENI se asumió igual a la efectividad observada para la VCN13 (34) para el conjunto de serotipos incluidos en cada una de ellas, al no existir datos sobre efectividad relativos a estas dos nuevas vacunas." Como cita el Assessment report de la EMA de Prevenar 20 para la población pediátrica, págs 185-194: - En general, la respuesta inmunológica de 20vPnC fue numéricamente más baja en comparación con 13vPnC en todos los serotipos, según la concentración media geométrica (GMC) de IgG para todos los serotipos compartidos, tanto después de la serie primara como la última dosis (booster)., y según las tasas de respuesta para la mayoría de los serotipos compartidos después de la última dosis en los lactantes. VCN20 no cumple con el critio de no inferioridad en 5 de 13 serotipos comaprtidos con VCN13 tras la serie primaria - Se observa una diferencia importante en la respuesta inmunológica de VCN20 y VCN13 después de la serie primaria y tras el booster (siendo menor después la serie primaria), demostrada por la falta de cumplimiento en los criterios de no inferioridad en múltiples serotipos. Teniendo en cuenta que la mayor carga de enfermedad neumocócica se encuentra en lactantes menores de 1 año, es crucial que las vacunas ofrezcan suficiente protección en este periodo (6-12 meses). - Una única dosis de VCN20 en niños completamente vacunados con VCN13 puede que no ofrezca protección frente a los 7 serotipos adicionales. - Dado que se utilizaron diferentes tipos de test para medir los títulos de anticuerpos (uno para los serotipos	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	compartidos y otro para los 7 adicionales), el beneficio de los 7 serotipos adicionales es cuestionable. El diseño no permite realizar comparaciones cuantitativas entre los dos, limitando la interpretación de la inmunogenicidad para los 7 serotipos adicionales. Así mismo la evaluación de la no inferioridad para los 7 serotipos adicionales puede estar “sobreestimada”. En un estudio publicado por Rymann et al. en el que se compara la efectividad vacunal de VNC15 y VNC20 por serotipo, se concluye que la efectividad predicha para los 13 serotipos compartidos entre ambas es favorable a VCN15 y que potencialmente puede tener un mayor impacto en salud pública que VCN20. Teniendo en cuenta las incertidumbres mencionadas anteriormente e incluidas en el assesment report de la EMA respecto a VNC20, junto con el studio de Rymann et al. existe posibilidad de que la efectividad no sea la misma para VCN20 que para VCN13, por tanto sugerimos que sea considerada en el modelo o por lo menos comentada en la discusión. Referencia: EMA. Assessment report Prevenar 20. Disponible en: prevenar-20-previously-apexxnar-h-c-005451-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf (europa.eu) Rymann et al. Predicted serotype-specific effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines V114 and PCV20 against invasive pneumococcal disease in children. expert review of Vaccines. https://doi.org/10.1080/14760584.2023.2292773 RI2: “La efectividad frente a la NN se obtuvo de Huang et al. (16), que estimó la efectividad de la VCN15 para NNH y NNA para todos los serotipos (cubiertos y no cubiertos), y se asumió igual para ambas vacunas (VCN15 y VCN20).” Como se cita en el Assessment report de la EMA de Prevenar 20 para la población pediátrica, pag 193: Una carga sustancial de enfermedad en este grupo de edad también se debe a la neumonía y la otitis media aguda. Dado que se cree que se requieren respuestas de anticuerpos más elevadas para proteger contra la neumonía y la OMA en comparación con la enfermedad neumocócica invasiva, existe una preocupación adicional que la vacuna 20vPnC podría no ofrecer una protección frente a neumonía neumocócica suficiente a los lactantes. En el estudio de Huang et al. Se asumió la efectividad a partir de las vacunas VCN13 y VCN7. Debido a las dudas que expone el CHMP sobre la efectividad de VCN20 en neumonía y otitis media debido a la menor inmunogenicidad demostrada, sugerimos que se considere en el modelo la posibilidad de que la efectividad no sea similar a VCN13 o al menos comentarlo en la discusión. Referencia: EMA. Assessment report Prevenar 20. Disponible en: prevenar-20-previously-apexxnar-h-c-005451-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf (europa.eu)	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	RI2: “La efectividad de las vacunas VCN15 y VCN20 frente a la OMA se asumió igual a la efectividad observada de la VCN7 (35), para el conjunto de serotipos comunes con la VCN7, y de la VCN13 (36), para el conjunto de serotipos adicionales incluidos en esta vacuna respecto a la anterior.” Como se cita en el Assessment report de la EMA de Prevenar 20 para la población pediátrica, pag 193: Una carga sustancial de enfermedad en este grupo de edad también se debe a la neumonía y la otitis media aguda. Dado que se cree que se requieren respuestas de anticuerpos más elevadas para proteger contra la neumonía y la OMA en comparación con la enfermedad neumocócica invasiva, existe una preocupación adicional que la vacuna 20vPnC podría no ofrecer una protección suficiente frente a otitis media aguda a los lactantes. Mismo caso que con la neumonía, el EPAR de VCN20 recoge la incertidumbre del CHMP sobre la protección de VCN20 en neumonía y otitis media aguda debido a la menor inmunogenicidad frente a VCN13, sugerimos que sea recogido en el modelo o la discusión. Referencia: EMA. Assessment report Prevenar 20. Disponible en: prevenar-20-previously-apexxnar-h-c-005451-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf (europa.eu) RI2: “Aunque se conoce que la efectividad de la vacuna se desvanecerá con el tiempo, en el modelo no se contempló esta reducción dado que el horizonte temporal es de 5 años y durante este período la efectividad se mantiene constante.” Como se cita en el Assessment report de la EMA de Prevenar 20 para la población pediátrica, pag186: Dado que las últimas mediciones de inmunogenicidad disponibles fueron 1 mes después de la última dosis, no se dispone de datos a largo plazo. Los datos indican que tanto las concentraciones de IgG como las tasas de respuesta, disminuyen a una tasa similar después de la vacunación con 20vPnC y 13vPnC. Teniendo en cuenta que las concentraciones iniciales fueron más bajas con 20vPnC, podría esperarse que el supuesto efecto protector de 20vPnC disminuya antes que con 13vPnC. Sugerimos considerar en el modelo que el supuesto efecto protector de VCN20 pueda disminuir antes en comparación con VCN13 según sugiere el EPAR. Referencia: EMA. Assessment report Prevenar 20. Disponible en: prevenar-20-previously-apexxnar-h-c-005451-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf (europa.eu) RI2: “La efectividad de las vacunas VCN15 y VCN20 se asumió igual a la efectividad observada de la VCN13 (45), al no existir datos sobre efectividad de estas dos nuevas vacunas.” Como se cita en el Assessment report de la EMA de Prevenar 20 para la población mayor de 18 años, pag 112: A pesar de cumplir con la no inferioridad para los 13 serotipos compartidos entre 20vPnC y 13vPnC, se observó una tendencia consistente de concentraciones medias geométricas (GMTs) numéricamente más bajas, con relaciones de aproximadamente 0.8 [20vPnC/13vPnC]. Además, el límite superior del intervalo de	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	confianza del 95% bilateral de la relación GMT no contenía el valor de 1.00 para la mayoría de los serotipos. La reducción del ~20% se ha observado de manera consistente en todos los estudios para los cuales se disponía de datos correspondientes para 13vPnC. Las concentraciones más bajas son especialmente preocupantes para el serotipo 3, que sigue siendo el segundo serotipo más frecuente causante de enfermedad neumocócica invasiva en adultos jóvenes en la UE y el serotipo más frecuente en sujetos mayores de 65 años (~14% en todos los grupos de edad en 2018; ECDC AER), a pesar de estar incluido en las vacunas actualmente aprobadas. Debido a esta inmunogenicidad consistentemente más baja de VCN20 frente a VCN13, sugerimos que existe la posibilidad de que la efectividad no sea la misma para VCN20 que para VCN13 y sea considerada en el modelo o por lo menos comentada en la discusión. También es importante recalcar esta menor inmunogenicidad para el serotipo 3 ya que se realiza un análisis específico en el modelo de este serotipo debido a su importancia epidemiológica, en el análisis de sensibilidad se podría explorar la opción de que la protección para el serotipo 3 sea menor con VCN20 que con VCN13. Referencia: EMA. Assessment report Prevenar 20. Disponible en: apexxnar-epar-public-assessment-report_en.pdf (europa.eu)	
Resultados		
Discusión		
Conclusiones	RI2: "La vacunación con VCN20, aparte de suponer una dosis adicional, no es coste-efectiva. Podría ser coste-efectiva si su precio disminuyera un 22%." La redacción de la frase puede dar lugar a confusión con el comparador, sugerimos reformularla como: La vacunación con VCN20, aparte de suponer una dosis adicional, no es coste-efectiva frente a VCN13. Podría ser coste-efectiva si su precio disminuyera un 22%.	RI2: De acuerdo.
Anexos		
RI1: Pfizer RI2: MSD Todos los comentarios se refieren a la versión actualizada (junio 2024) del informe.		

