

Agosto 2015– Síntesis rápida de costo-efectividad

Costo-efectividad de vacunas conjugadas Neumococo 10 y 13 valente en niños

El neumococo (*Streptococcus pneumoniae*) es una de las causas más importantes de enfermedad en niños a nivel mundial y para el cual se han identificado más de 90 serotipos distintos. Las vacunas más frecuentemente utilizadas corresponden a las conjugadas, las cuales transportan un polisacárido del neumococo dentro de una proteína. Se desea **revisar la costo-efectividad de las vacunas conjugadas para neumococo 10 versus 13 valente**.

Mensajes clave

- Las vacunas **PCV-10 y PCV-13 son costo-efectivas** al compararlas contra PCV-7 o contra el escenario de no vacunar.
- Los estudios considerados muestran que la **efectividad contra la otitis media aguda** es un **factor clave** que determina cuál vacuna (PCV-10 o PCV-13) es más costo-efectiva.
- La alta frecuencia en que los estudios de costo-efectividad asumieron igual valor entre las vacunas 10 y 13 valente, podría llevar a un fino balance entre ambas en términos de la ganancia de nuevos serotipos (PCV13) versus el efecto adicional en la incidencia de otitis media (PCV10), que sólo puede evaluarse de acuerdo a las condiciones sanitarias que posea cada país.
- Serotipos incluidos en la vacuna PCV-13 y no en la PCV-10 (6ABC y 19A) dan cuenta del **20% de los aislamientos a nivel local**.
- Las hospitalizaciones por enfermedades del oído se han reducido en un 23% desde 2006 a 2012, estabilizándose alrededor de 760-770 por año.

Este documento se encuentra disponible en

EVIPNET Chile (evipnet.minsal.cl)

¿Qué es una síntesis rápida de evidencia?

Es una recopilación de la evidencia disponible para evaluar la pertinencia de una intervención que se realiza en un plazo **no mayor a 20 días hábiles**



Este resumen incluye:

- **Introducción:** Contextualización del problema.
- **Principales hallazgos:** Evidencia que aporta argumentos para la toma de decisiones
- **La realidad de Chile:** Datos que permiten contextualizar el problema en Chile



No incluye:

- Recomendaciones explícitas para detallar el desarrollo de una política pública
- Consideraciones de Implementación, tales como precio, marcos regulatorios, impacto en equidad, etc.
- Análisis detallado sobre experiencias internacionales y legislación comparada.
- Listado de stakeholders clave en el área

El resumen utiliza 1 Revisión sistemática

Tiempo utilizado para preparar esta síntesis:

5 días hábiles

¿Quién solicitó este resumen?

Esta síntesis fue solicitada por el **Departamento de Inmunizaciones** del Ministerio de Salud de Chile.

Introducción

El neumococo (*Streptococcus pneumoniae*) es una de las causas de enfermedad más importantes en niños a nivel mundial. Los principales cuadros que produce son bacteremia, neumonía, meningitis, sinusitis y otitis media aguda.

En términos de inmunización contra este patógeno, la introducción de las vacunas conjugadas (que involucran el transporte de un polisacárido del neumococo dentro de una proteína transportadora) ha traído una baja significativa de la incidencia de enfermedad invasiva causada por neumococo, lo que se ha estimado en 60-90% en EEUU. La superficie capsular polisacárida del *S. pneumoniae* provoca una respuesta inmune protectora específica para los distintos subtipos, y es el componente principal utilizado para la serotipificación de estos organismos.

Actualmente, se han identificado más de 90 serotipos de *S. pneumoniae* distintos, siendo los más prevalentes los 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. Estos serotipos dan cuenta en conjunto de un 60% a un 80% de las infecciones en niños.

En relación a las vacunas disponibles, no ha sido posible desarrollar una que incluya los más de 90 serotipos existentes, ya sea en una polisacárida o polisacárida conjugada. Las vacunas polisacáridas tienen una capacidad inmunológica muy pobre en niños menores de 2 años (grupo con la mayor incidencia de enfermedad invasora), por lo que se prefiere las conjugadas que involucran el transporte de un polisacárido del neumococo dentro de una proteína transportadora. Dentro de este grupo, las más frecuentemente utilizadas corresponden a CRM197 (una versión no tóxica mutante de la toxina *Difteria*) y OMP (membrana proteica externa de la *Neisseria meningitidis*). Las distintas vacunas conjugadas disponibles o en desarrollo se describen en la Tabla 1.

¿Para quién es este resumen?

Personas tomando decisiones sobre la vacuna a utilizarse en el Plan Nacional de Inmunizaciones en cuanto al Neumococo en Chile.

¿Cómo fue preparado este resumen?

Utilizando palabras clave como “Vacunas neumocócicas”, “13 valente”, “10 valente” y “Costo-efectividad”, se buscó en las bases de datos PubMed, Cochrane Library, PDQ Evidence, Health System Evidence y Health Evidence con el objetivo de identificar revisiones sistemáticas del tema. Al no encontrarse, se seleccionaron todos los estudios primarios que abordaran el tema, los cuales fueron elegidos por 2 revisores independientes.

Objetivo de esta síntesis

Informar la toma de decisiones respecto a la costo efectividad de utilizar Vacuna 10 o 13 valente para la inmunización del Neumococo en población infantil. Se buscan artículos que evalúen el impacto. Se presentan los principales hallazgos.

Tabla 1 Comparación de los serotipos en las distintas vacunas neumocócicas

Vacunas conjugadas para Neumococo				
	PCV7	PCV10	PCV13	PCV15*
Nombre comercial	(Pevnar 7)	(Synflorix)	(Pevnar 13)	NA
Laboratorio	Pfizer	GSK	Pfizer	Aurobindo
Serotipos incorporados	4	4	4	4
	6B	6B	6B	6B
	9V	9V	9V	9V
	14	14	14	14
	18C	18C	18C	18C
	19F	19F	19F	19F
	23F	23F	23F	23F
		1	1	1
		5	5	5
			3	3
		7F	7F	7F
			19A	19A
			6A	6A
				22F
				33F

*Vacuna en desarrollo

Fuente: Adaptado de Uptodate, 2015[1]

Resumen de Hallazgos

Esta síntesis busca conocer **la costo-efectividad de la vacuna PCV 13 para población infantil**. Se **compara contra** el caso de la vacuna **PCV 10**.

Al no encontrarse revisiones sistemáticas, se utilizaron principalmente **21 estudios primarios** de costo-efectividad (modelos matemáticos de Markov), realizados **entre 2010-2015**, en **19 países distintos**. 16 estudios provinieron de la búsqueda realizada, mientras que 5 se identificaron mediante el análisis de referencias cruzadas. Los estudios incorporados utilizaron un seguimiento en período variables de tiempo (desde 1 año a toda la vida). 14 estudios tuvieron participación y/o financiamiento de la industria farmacéutica, mientras que existió un predominio de la perspectiva de análisis de sistema de salud por sobre la perspectiva social (que considera costos indirectos atribuibles de forma exclusiva a los pacientes o sus familias).

En términos de la estructura de los modelos de costo-efectividad, las enfermedades que más frecuentemente se consideraron fueron meningitis, bacteremia, neumonía y otitis media aguda.

Los datos epidemiológicos utilizados, tales como prevalencia de serotipos y la incidencia de enfermedades, presentaron una alta variabilidad entre los estudios. Este mismo fenómeno se observó en el efecto de eficacia contra la otitis media aguda producida por todas las causas, la que no fue evaluada en todos los estudios.

En términos de efectos indirectos (efecto rebaño, reemplazo de serotipos y protección cruzada), estos habitualmente fueron considerados en los análisis de sensibilidad de los resultados y no en los casos base de análisis.

La Tabla 2 sintetiza los resultados obtenidos en cada uno de los estudios mencionados.

Hallazgo 1

➔ **Las vacunas PCV-10 y PCV-13 son costo-efectivas al compararlas contra PCV-7. Los estudios considerados muestran que la efectividad contra la otitis media aguda es un factor que determina cuál vacuna (PCV-10 o PCV-13) es más costo-efectiva.**

Los resultados de costo-efectividad son altamente variables entre las distintas vacunas evaluadas en cada país. En general, éstos tienden a ser costo-ahorradores o costo-efectivos al comparar las vacunas conjugadas de alta valencia (PCV-10 y PCV-13) con la PCV-7, o con el escenario de no vacunar.

Por otro lado, al comparar la costo-efectividad de la PCV-13 con la PCV-10, 8 estudios se inclinan por la PCV-10, 8 por la PCV-13 y 5 tienen conclusiones variables. En este escenario, la efectividad contra la otitis media aguda aparece como un factor económico clave, junto con el valor de la vacuna.

Si bien los costos de tratamiento por otitis media aguda son bajos para el Sistema de Salud, la incidencia de esta enfermedad es relativamente alta a nivel internacional. Esto se traduce en que una reducción de la incidencia produce ahorros significativos, los cuales son claves en los análisis de costo-efectividad, en particular para la vacuna PCV-10. Dichos efectos deben compararse con los beneficios que aporta la cobertura adicional de serotipos que posee la PCV-13 y la diferencia de precios existente entre ambas vacunas a nivel local.

Tabla 2. Resultados de estudios de costo-efectividad considerados

Referencia	País	Metodología				Resultados	
		Año epidemiológico	Financiamiento	Perspectiva	Tipo de modelo	Efectos considerados	Costo-efectividad
Chuck et al. (2010) [2]	Alberta, Canada	Pre-PVC7; 2000-2002 Post-PCV7;2003-2008	Wyeth Canada	Sistema de Salud	Basado en población; Árbol de decisión 1 año	Influenza; Efecto rebaño	PCV 10 3+1 más efectiva que PCV 7 en todos los escenarios
Newell et al. (2011) [2]	Australia	2009	GSK	Sistema de Salud	Basado en población, Modelo Markov 100 años	Influenza	PVC13 versus PVC7: AUS\$55,300/QALY. PCV10 versus PCV7: AUS\$55,200/QALY
Morano et al. (2011) [2]	Spain	2008	GSK	Sistema de Salud	Basado en población; Árbol de decisión 1 año	Influenza	PCV10 es costo-ahorradora versus PCV13
Strutton et al. (2012) [2]	Alemania, Grecia y Holanda	Alemania, 2006 Grecia, 2008 Holanda, 2006	Pfizer	Sistema de Salud	Basado en población; Árbol de decisión 1 año	Influenza	En Alemania y Grecia: PCV13 costo-ahorradora versus sin vacuna. En Holanda, PCV13 versus sin vacuna: €38/QALY En Holanda, PCV13 costo-ahorradora versus PCV10
Muciño- Ortega et al. (2011) [2]	México	2000-2005	Pfizer	Sistema de Salud	Basado en población; Árbol de decisión 1 año	Ninguno	PCV7, PCV10 y PCV13 costo-ahorradora versus sin vacuna. PCV13 costo-ahorradora versus PCV7 y PCV10
Ureña et al. (2011) [2]	Argentina	2006-2010	NR	Sistema de Salud	Cohorte desde 0 a 5 años; TRIVAC# (Modelo determinístico de transición de estado)	Influenza	PCV13 versus PCV10: US\$28,147/DALY
Robberstad et al. (2011) [2]	Noruega	2004-2005	GSK	Social	Cohorte de nacimiento; Modelo Markov 95 años	Influenza; Efecto rebaño; Protección cruzada	PCV10 costo-ahorradora versus PCV13
Knerer et al. (2012) [2]	Canadá y Reino Unido	NR	GSK	Sistema de Salud	Cohorte de nacimiento; Modelo Markov 95 años	Influenza; Efecto rebaño; Protección cruzada	PCV10 costo-ahorradora versus PCV13
Rozenbaum et al. (2010) [2]	Holanda	2004-2006	Wyeth, GSK	Sistema de Salud	Cohorte de nacimiento; Modelo Markov 95 años	Efecto rebaño	PCV10 versus sin vacuna: €52,947/QALY; PCV13 versus sin vacuna: €50,042/QALY
Kim et al. (2010) [2]	Gambia	2009	Private	Social	Cohorte de nacimiento; Modelo Markov 95 años	Ninguno	PCV13 versus sin vacuna: US\$570/DALY
Tyo et al. (2011) [2]	Singapur	2009	Country	Hospitalización	0 a 5 años; Modelo Markov 5 años	Efecto rebaño	PCV10 versus sin vacuna: US\$45,100/QALY; PCV13 versus sin vacuna: US\$37,644/QALY

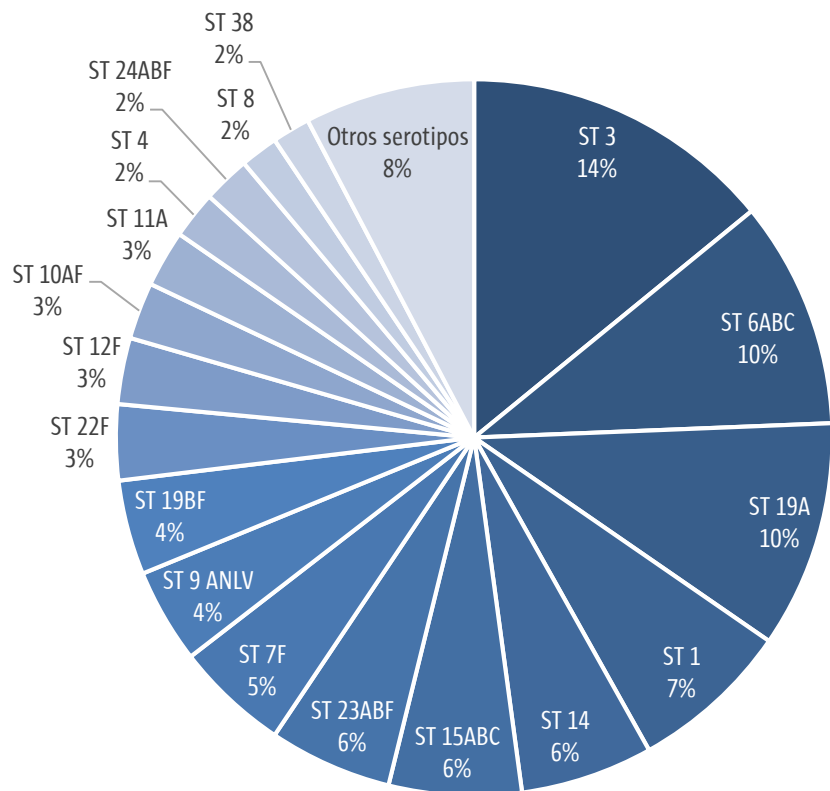
Referencia	País	Metodología				Resultados	
		Año epidemiológico	Financiamiento	Perspectiva	Tipo de modelo	Efectos considerados	Costo-efectividad
By et al. (2012) [3]	Suecia	2002-2006	GSK	Social	Cohorte de nacimiento; Modelo Markov 100 años	Efecto rebaño; Protección cruzada	PCV10 es costo efectiva versus PCV13
Turel et al. (2013) [4]	Turquía	2008	NR	Sistema de Salud	Cohorte de nacimiento; Modelo Markov 5 años	Ninguno	Todas las PCV son costo efectivas
Earnshaw et al. (2012) [5]	Canadá	2009	Pfizer	Sistema de Salud	Basado en población; Modelo de Markov tiempo de vida	Influenza; Efecto rebaño	PCV13 más barata y efectiva (dominante) versus PCV10
Klok et al. (2013) [6]	Dinamarca y Suecia	2007-2010	Pfizer	Sistema de Salud	Basado en población; Arbol de decisión 1 año	Efecto rebaño	PCV13 es costo efectiva versus PCV10
Bakir et al. (2012) [7]	Turquía	NR	GSK	Sistema de Salud	Basado en población; Arbol de decisión 1 año	Influenza	PCV10 es la intervención más costo efectiva para prevenir enfermedad neumocócica
Castañeda-Orjuela et al. (2012) [8]	Colombia	2007-2009	Gobierno	Sistema de Salud	Cohorte de nacimiento; Modelo Markov tiempo de vida	Influenza	PCV13 prevendría más enfermedad y muertes con un alto LYG, pero PCV10 ahorraría más para el Sistema de salud, debido a su alto impacto en la prevención de OMA.
Kulpeng et al. (2013) [9]	Tailandia	2006-2009	Fondos públicos	Social	Cohorte de nacimiento; Modelo Markov 1 año	Efecto rebaño	PCV10 no es costo-efectiva al precio actual PCV13 no es costo efectiva al precio actual
Vemer et al. (2014) [10]	Holanda	2007-2011	GSK	Social	Cohorte de nacimiento; Modelo Markov 1 año	Influenza; Efecto rebaño; Protección cruzada	PCV13 es costo efectiva con una diferencia de precio de 11 euros por dosis comparada con PCV10. PCV13 es dominante con una diferencia de precio menor a 2.63 euros por dosis comparada con PCV10.
Ayieko et al. (2013) [11]	Kenia	2003-2009	Fondos públicos	Social	Cohorte de nacimiento; Modelo Markov tiempo de vida	Ninguno	PCV10 es altamente costo efectiva comparada con no vacunar PCV13 es altamente costo efectiva comparada con no vacuna
Gomez et al. (2013) [12]	Perú	2000-2006	GSK	Sistema de Salud	Cohorte de nacimiento; Modelo Markov tiempo de vida	Influenza	PCV10 es probable de ser intervención dominante versus PCV 13

NR: No Reportado, Dominante: Intervención más barata y más efectiva, LYG: Life Years Gained, CS: Cost saving. OMA: Otitis media aguda.

La realidad de Chile

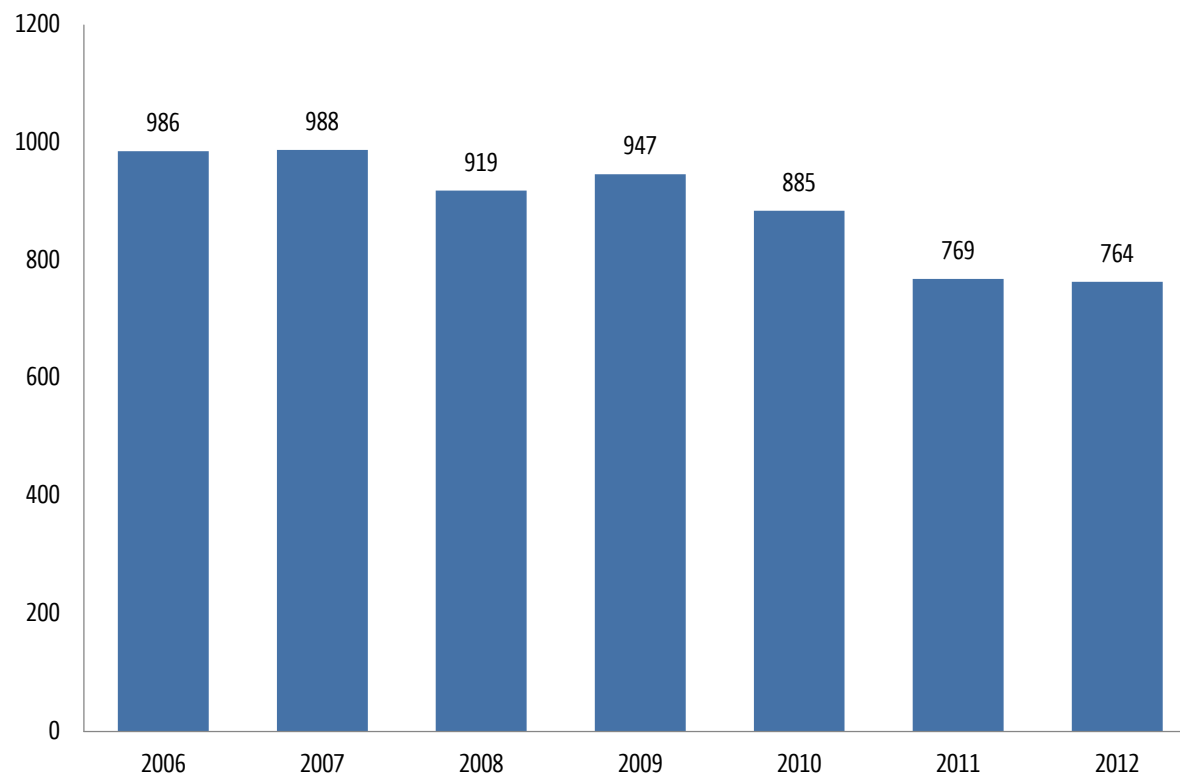
A continuación se describe la situación epidemiológica actual de prevalencia de serotipos para Neumococo y los egresos hospitalarios por enfermedades del oído y apófisis mastoide en Chile (Códigos CIE-10 H60-H95).

Aislamientos de Neumococo por serotipo



Fuente: (MINSAL, 2015). Información entregada por el Depto de Inmunizaciones, en base a lo reportado por el ISP.[14]

Egresos Hospitalarios (0-4 años) por enfermedades del oído y apófisis mastoide 2006-2012



Fuente: (DEIS, 2012) [13]

De los 234 aislamientos totales por Neumococo a Mayo de 2015, el serotipo 3 corresponde al 14% (33 aislamientos), seguido por el 19 A con 10.2% (24 aislamientos) y los 6ABC con 10.2% (24 aislamientos también). De esta forma, en **un 20% de los aislamientos se reportan serotipos presentes en la PCV-13 y no en la PCV-10** (19A y 6A). Además, de los 24 aislamientos totales de 19 A, 18 son en menores de 5 años.

Por otra parte, al estudiar la importancia de las enfermedades del oído para el país, se puede observar que estos episodios se han reducido en un 23% desde 2006 a 2012. No obstante en algunos años han aumentado los casos, pareciera que en 2011 y 2012 se ha estabilizado entre 760-770 casos por año.

Información Adicional

Citación sugerida

Victor Zárate, Cristián Mansilla. Costo-efectividad de vacunas conjugadas Neumococo 10 y 13 valente en niños Agosto 2015. EVIPNet Chile; Ministerio de Salud, Gobierno de Chile.

Palabras Clave

Pneumococcal Vaccines; 13-valent pneumococcal vaccine; 10-valent pneumococcal vaccine; Cost-Benefit Analysis"[Mesh] Rapid Response Synthesis.

Referencias

- [1] Wolters Kluwers Health, "UpToDate," 2015. [Online]. Available: <http://www.uptodate.com/home>. [Accessed: 28-Sep-2015].
- [2] R. A. Farkouh, R. M. Klok, M. J. Postma, C. S. Roberts, and D. R. Strutton, "Cost-effectiveness models of pneumococcal conjugate vaccines: variability and impact of modeling assumptions.," *Expert Rev. Vaccines*, vol. 11, no. 10, pp. 1235-47, Oct. 2012.
- [3] A. By, P. Sobocki, A. Forsgren, and S.-A. Silfverdal, "Comparing health outcomes and costs of general vaccination with pneumococcal conjugate vaccines in Sweden: a Markov model.," *Clin. Ther.*, vol. 34, no. 1, pp. 177-89, Jan. 2012.
- [4] O. Türel, A. Kisa, E. D. G. McIntosh, and M. Bakir, "Potential cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine (PCV) in Turkey.," *Value Health*, vol. 16, no. 5, pp. 755-9, Jan. .
- [5] S. R. Earnshaw, C. L. McDade, G. Zanotti, R. A. Farkouh, and D. Strutton, "Cost-effectiveness of 2 + 1 dosing of 13-valent and 10-valent pneumococcal conjugate vaccines in Canada.," *BMC Infect. Dis.*, vol. 12, p. 101, Jan. 2012.
- [6] R. M. Klok, R.-M. Lindkvist, M. Ekelund, R. A. Farkouh, and D. R. Strutton, "Cost-effectiveness of a 10- versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Denmark and Sweden.," *Clin. Ther.*, vol. 35, no. 2, pp. 119-34, Feb. 2013.
- [7] M. Bakir, O. Türel, and O. Topachevskiy, "Cost-effectiveness of new pneumococcal conjugate vaccines in Turkey: a decision analytical model.," *BMC Health Serv. Res.*, vol. 12, p. 386, Jan. 2012.
- [8] C. Castañeda-Orjuela, N. Alvis-Guzmán, M. Velandia-González, and F. De la Hoz-Restrepo, "Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines of 7, 10, and 13 valences in Colombian children.," *Vaccine*, vol. 30, no. 11, pp. 1936-43, Mar. 2012.
- [9] W. Kulpeng, P. Leelahavarong, W. Rattanavipapong, V. Sornsrivichai, H. C. Baggett, A. Meeyai, W. Punpanich, and Y. Teerawattananon, "Cost-utility analysis of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines: protection at what price in the Thai context?," *Vaccine*, vol. 31, no. 26, pp. 2839-47, Jun. 2013.
- [10] P. Vemer and M. J. Postma, "A few years later. Update of the cost-effectiveness of infant pneumococcal vaccination in Dutch children.," *Hum. Vaccin. Immunother.*, vol. 10, no. 7, pp. 1841-9, Jan. 2014.
- [11] P. Ayieko, U. K. Griffiths, M. Ndiritu, J. Moisi, I. K. Mugoya, T. Kamau, M. English, and J. A. G. Scott, "Assessment of health benefits and cost-effectiveness of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in Kenyan children.," *PLoS One*, vol. 8, no. 6, p. e67324, Jan. 2013.
- [12] J. A. Gomez, J. C. Tirado, A. A. Navarro Rojas, M. M. Castrejon Alba, and O. Topachevskiy, "Cost-effectiveness and cost utility analysis of three pneumococcal conjugate vaccines in children of Peru.," *BMC Public Health*, vol. 13, p. 1025, Jan. 2013.
- [13] Ministerio de Salud, "Egresos Hospitalarios," *DEIS*, 2012. [Online]. Available: <http://www.deis.cl/?p=47>. [Accessed: 31-Aug-2015].
- [14] Ministerio de Salud, "Aislamientos por Neumococo 2015." Instituto de Salud Pública de Chile, Santiago, 2015.