

EVALUACIÓN ECONÓMICA DE VACUNAS NEUMOCÓCICAS CONJUGADAS PARA CHILE ECONOMIC ASSESSMENT OF PNEUMOCOCCAL VACCINES IN CHILE

RESUMEN

Objetivo: Evaluar costo-efectividad (CE) de las vacunas conjugadas neumocócicas, PHiD-CV y PCV-13 para Chile.

Material y método: Se evaluó la CE de ambas vacunas. Se considerará la neumonía adquirida en la comunidad (hospitalizadas y ambulatorias), enfermedad neumocócica invasiva (ENI; bacteremia hospitalizada, meningitis y sus secuelas) otitis media aguda (OMA; ambulatorias y miringotomías), y precios por dosis del fondo rotatorio de OPS 2012. Se determinó el impacto médico y económico de ambas vacunas siguiendo una cohorte chilena por toda la vida. Se realizó un análisis de sensibilidad univariado y probabilístico (ASP) para evaluar la robustez de las estimaciones de CE generadas.

Resultados: Se estimó que estas vacunas pueden prevenir unas 15 mil neumonías, 92-96 meningitis neumocócicas, 101-105 bacteremias neumocócicas hospitalizadas y 21 mil a 28 mil OMAs por cohorte vacunada. PCV-13 mostró beneficios adicionales en ENI mientras que PHiD-CV presentó beneficios en OMAs. PHiD-CV previno 142 millones de pesos más que PCV-13 en tratamientos médicos y la vacuna costó 745 millones menos. El análisis de costo-utilidad mostró que ambas vacunas son CE para Chile. PHiD-CV generó 19 AVACs más que PCV-13 a un menor costo (-849 millones de pesos), siendo dominante en el análisis determinístico. El ASP mostró que PHiD-CV fue menos costosa que PCV-13 en 100% de las replicas, respectivamente, confirmando que los resultados generados fueron robustos.

Conclusiones: Ambas vacunas reducirían la carga por enfermedad neumocócica significativamente y serían altamente CE para Chile. PHiD-CV sería más CE y ahorraría 849 millones por cohorte vacunada versus PCV-13.

Palabras clave: enfermedad neumocócica, vacuna neumocócica, neumonía, evaluación económica, otitis media aguda, Chile.

ABSTRACT

Objective: To determine the cost-effectiveness of conjugated pneumococcal vaccines, PHiD-CV and PCV-13, for Chile.

Materials and methods: We evaluated the cost effectiveness of both vaccines for Chile. Community acquired pneumonias (CAP; hospitalized and outpatients), invasive pneumococcal diseases (IPD; hospitalized bacteremia, meningitis and its sequelae) acute otitis media (AOM; medical visits and

JORGE ALBERTO GÓMEZ¹

ALEJANDRO LEPETIC²

JUANITA ZAMORANO³

¹ GlaxoSmithKline
Vaccines Latin America,
Buenos Aires, Argentina.

² GlaxoSmithKline
Vaccines, Chile.

³ Universidad
de los Andes, Chile.

jorge.a.gomez@gsk.com

Recibido 6 de junio 2014, aceptado 23 de febrero 2015

Fuente de financiamiento: GlaxoSmithKline.

myringotomies), and PAHO revolving fund 2012 vaccine prices were considered in the analysis. The model assesses the medical and economic impact of both vaccines over a newborn cohort during a lifetime. Univariate and probabilistic sensitivity analysis (PSA) to assess the robustness of our cost effectiveness result were performed.

Results: We estimate that these vaccines can prevent 15,000 CAPs, 92-96 pneumococcal meningitis, 101-105 hospitalized pneumococcal bacteraemias and 21,000-28,000 AOMs per vaccinated cohort. PCV-13 showed additional benefits on IPD, while PHiD-CV showed additional benefits on AOM. PHiD-CV prevents 142 million pesos more than PCV-13 on treatment costs, and the vaccine costs 745 million pesos less. The cost utility analysis shows that both vaccines are cost effective for Chile. PHiD-CV generates 19 more quality adjusted life years (QALYs) than PCV-13 at a lower cost (-849 million pesos), being dominant in the deterministic analysis. PSA shows PHiD-CV is less costly than PCV-13 in 100% of the replicas, confirming the robustness of our estimations.

Conclusions: In our analyses, both vaccines demonstrate reduction in the burden of pneumococcal disease, as well as cost effectiveness for Chile. PHiD-CV appears more cost effective, saving 849 million pesos per vaccinated cohort versus PCV-13.

Keywords: pneumococcal disease, conjugated pneumococcal vaccine, cost-effectiveness, acute otitis media, Chile.

INTRODUCCIÓN

El *Streptococcus pneumoniae* es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en niños de Latinoamérica. O'Brien y col., 2009¹ describieron que durante el año 2000, las infecciones por *S. pneumoniae* ocasionaron 648.000 casos y 24.300 muertes por neumonía; 9.500 casos, y 4.500 muertes por meningitis, y 11.700 casos severos y 4.300 muertes por enfermedad neumocócica invasiva (ENI) no asociada con neumonía ni meningitis en niños menores de 5 años de la Región de las Américas de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Además, Valenzuela y col., 2009² estimaron una carga anual asociada con enfermedad neumocócica de 330.000 casos de neumonía, 1.200 casos de sepsis, 3.900 casos de meningitis y 1,3 millones de otitis media aguda (OMA) en niños menores de 5 años en la Región de América Latina y el Caribe.² Se ha estimado para el año 2000, que las infecciones por *S. pneumoniae* ocasionaron 1.565 casos y 41 muertes por neumonía, 136 casos y 21 muertes por meningitis, y 797 casos severos y 21 muertes por ENI no asociada con neumonía ni meningitis en niños menores de

5 años en Chile.¹ Además, diferentes estudios en la región Metropolitana de Chile han reportado recientemente la carga de enfermedad neumocócica (1994-2007).^{3,4}

Recientemente han sido aprobadas nuevas vacunas conjugadas de neumococo con una mayor cobertura de serotipos que PCV7. PHiD-CV (Synflorix®, GlaxoSmithKline Biológicos, Bélgica) es una vacuna conjugada de neumococo con 10 serotipos de neumococo y la proteína D del *Haemophilus influenzae* no tipificable (HiNT). Contiene 3 serotipos adicionales a los disponibles en PCV-7 (serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, y 23F) y usa la proteína D del HiNT como acarreador, que además puede proveer protección adicional.^{5,6} PCV-13 (Prevenar 13®, Pfizer, Estados Unidos), es una vacuna conjugada de neumococo compuesta de 6 serotipos adicionales de neumococo (1, 3, 5, 6A, 7F y 19A) a los disponibles en PCV-7, los que están conjugados a una proteína acarreadora no tóxica de difteria.⁷

PHiD-CV fue incorporada en el programa de inmunización de Chile en el año 2011, con un esquema 3+1 inicialmente y un esquema 2+1 desde 2012.⁸ La decisión de incorporar la

vacuna antineumocócica conjugada en el programa de inmunizaciones se basó en la carga de enfermedad y las características de las vacunas disponibles.⁸ El objetivo del presente estudio fue proveer un análisis de la costo-efectividad y la costo-utilidad comparativa de estas dos vacunas conjugadas de neumococo para facilitar los procesos de decisión sobre la política de inmunizaciones a nivel nacional y regional en Chile. Este análisis resultaría una herramienta valiosa para las autoridades sanitarias porque es la única forma de conjugar diferentes evidencias científicas en una única evaluación destinada a colaborar en esta crítica decisión.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una evaluación económica completa de un programa de vacunación anti-neumocócica (PHiD-CV y PCV-13) en la población de Chile, utilizando un modelo matemático de tipo Markov (previamente descrito^{9,10}), desarrollado en Microsoft Excel®, que simula el proceso de desarrollo de ENI, neumonía y OMA causadas por *S. pneumoniae* y HiNT en una cohorte de recién nacidos de Chile, seguidos en el tiempo por 94 años. Se simuló el seguimiento de la cohorte de recién nacidos de Chile del 2010¹¹ (252.098 individuos) en función del tiempo, según la mortalidad general del país para el año 2009.¹² Se consideraron para el análisis los casos ambulatorios de OMA por neumococo y HiNT y las miringotomías correspondientes a esos casos (no se consideraron secuelas asociadas a los casos de OMA en el caso base analizado); las internaciones por ENI (meningitis y sepsis), las secuelas de meningitis (auditivas y neurológicas), y las neumonías clínicas (internaciones y de consulta ambulatoria).

El modelo fue alimentado con datos epidemiológicos locales preferentemente o con información obtenida por medio de revisiones sistemáticas sobre neumonía y OMA en Latinoamérica,^{13,14} según la información disponible. Detalles de la información utilizada para Chile fueron previamente publicados¹⁵ (ver detalle en datos suplementarios en el

Apéndice). En líneas generales, las tasas de hospitalización y de mortalidad por neumonía, meningitis y sepsis, fueron obtenidas del Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS),^{15,16} suponiendo una cobertura del 94% de la población chilena según lo reportado por el Sistema de Información Estadística de la Organización Mundial de la Salud,¹⁷ para su posterior ajuste a toda la población. La información faltante se obtuvo revisando la bibliografía o por consenso de expertos por medio de encuestas basadas en el método Delphi. La tasa anual de OMA y su etiología fue estimada a partir de estudios chilenos.^{18,19} La distribución de los serotipos de neumococo aislados en casos de ENI entre 2000 y 2010, por grupo de edad, se obtuvo de la red de vigilancia SIREVA II.²⁰⁻²⁵ En análisis adicionales se consideró el efecto de PHiD-CV sobre enfermedad invasiva asociada con HiNT, en base a los datos epidemiológicos descritos en el estudio de Gabastou y col., 2008.²⁶

El caso base fue analizado utilizando solo costos médicos directos expresados en pesos chilenos del 2012. Los costos fueron generados por microcosteo para el año 2008¹⁵ estimando la tasa de utilización de servicios en base a consultas de expertos, y los costos unitarios de cada recurso consumido en las distintas condiciones analizadas provienen del CIGES²⁷ y las Garantías Explícitas en Salud.²⁸ Los costos del 2008 fueron llevados a pesos chilenos de octubre del 2012 multiplicando por 1,076 según el Índice de Precios al Consumidor del Instituto Nacional de Estadísticas de Chile.²⁹ Por último, se incorporó el impacto de los costos sociales en análisis de escenarios adicionales de interés. El costo por dosis de cada vacuna fue tomado de los precios del Fondo Rotatorio 2012 de la Organización Panamericana de la Salud (14,12 dólares estadounidenses para PHiD-CV y 16,34 dólares estadounidenses para PCV-13;³⁰ tasa de cambio 470 pesos chilenos por dólar³¹). En el caso base se analizó el esquema de inmunización 2+1 (2, 4 y 12 meses), que es coincidente con el actual esquema implementado en Chile; el esquema 3+1 (2, 4, 6, y 12 meses), utilizado en Chile durante 2011 se analizó en

escenarios adicionales. Además se consideró un 5% de pérdida por desperdicio, y 470 pesos chilenos por gastos de administración en cada aplicación, equivalentes a un dólar estadounidense a tasa de cambio comercial.³² En el caso base, se supuso que el 95% de la población a vacunar recibió el esquema completo, en línea con la cobertura alcanzada para otras vacunas recomendadas a la misma edad.

El efecto protector de la vacunación fue modelado dependiendo de las dosis administradas y el tiempo transcurrido desde la vacunación como fue previamente descrito³³ (se detalla en el apéndice* de este estudio).

La eficacia vacunal de PHiD-CV y PCV-13 contra neumonía, OMA y ENI se basó en una reciente consulta a expertos en modelos y neumococo y en diversos ensayos clínicos de vacunas conjugadas para neumococo, entre ellos el estudio COMPAS,³⁴⁻³⁷ recientemente completado en Latinoamérica. El detalle de estas estimaciones y de todos los aspectos metodológicos se presentan en el apéndice del presente estudio. Para neumonías se utilizó la misma eficacia para ambas vacunas a partir de varios ensayos clínicos analizados. Para la eficacia contra OMA se consideró la demostrada contra los serotipos de neumococo cubiertos por la vacuna, los serotipos de neumococo no cubiertos por la vacuna, y la OMA por *Haemophilus influenzae*. Por último, la eficacia contra ENI se basó en la eficacia específica por serotipo de neumococo y la protección cruzada demostrada en diversos ensayos clínicos.

Los valores de utilidades (calidad de vida) para los eventos estudiados fueron considerados según lo previamente descrito,^{10,33} y se describen en detalle en el Apéndice. Los costos y los beneficios sanitarios incurridos durante el seguimiento de la cohorte estudiada a lo largo de un horizonte temporal de “toda la vida,” fueron descontados utilizando una tasa anual del 6%, siguiendo las recomendaciones del Ministerio de Salud de Chile.³⁸ En análisis de sensibilidad se evaluó otras tasas de descuento (3% y 0%).

Se realizó un análisis de costo-efectividad (sin considerar calidad de vida) y costo-utilidad (considerando calidad de vida) de las dos vacunas versus el escenario de referencia (sin vacunación). El indicador fundamental de estos análisis, la razón de costo-efectividad incremental (RCEI) o razón de costo-utilidad incremental (RCUI), fue calculado considerando únicamente los costos directos, para el caso base. Este indicador en el análisis de costo-efectividad se expresó como pesos chilenos por año de vida ganado y en el análisis de costo-utilidad como pesos chilenos por año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC). Dicho parámetro fue utilizado para definir la costo-efectividad de la intervención. Adicionalmente, en escenarios alternativos se evaluó la RCEI entre vacunas. Para definir el umbral de costo-efectividad y costo-utilidad, se utilizó como valor límite un producto interno bruto (PIB) per cápita según se describe en las guías chilenas de farmacoeconomía.³⁸ Por ello se consideró costo-efectiva una intervención con una RCEI o RCUI menor al PBI per cápita. Siguiendo estos criterios se estimó un umbral de costo-efectividad de 7.250.000 pesos chilenos del 2012 (15.400 dólares estadounidenses), equivalente a 1 PIB chileno para el año 2012 publicado por el Fondo Monetario Internacional.³⁹

Además, para evaluar cuán robustos fueron los resultados obtenidos, se realizó un análisis de sensibilidad univariado y probabilístico sobre distintos parámetros incluidos en el modelo. El resultado sería considerado robusto si las variaciones observadas en la RCUI obtenidas no eran de suficiente magnitud como para cambiar la interpretación del análisis de costo-efectividad y costo-utilidad de la vacunación anti-neumocócica.

Finalmente, para evaluar los resultados esperables ante otros escenarios de interés, se estimó el impacto sobre las muertes evitadas, los costos incrementales, beneficios sanitarios observados (expresados en AVACs ganados) y la RCUI para cada uno de ellos.

Los escenarios adicionales al caso base evaluados fueron: a) Esquema de inmunización

* Los datos suplementarios del apéndice estarán disponible en la versión electrónica de Vol. 19 núm. 2 de la revista (véase <http://www.revistasaludpublica.uchile.cl/>).

3+1. b) Inmunidad de rebaño, según lo observado en Estados Unidos. c) Perspectiva social del análisis. d) Descuento de costos y beneficios al 3%. e) Eficacia contra *H. influenzae* no tipificable en enfermedad invasiva para PHiD-CV. f) Secuelas auditivas incluidas en el análisis. g) PCV-13 con eficacia contra el serotipo 3 de *S. pneumoniae*. h) PHiD-CV sin protección cruzada contra serotipo 6A de *S. pneumoniae*. i) PHiD-CV sin protección cruzada contra serotipo 19A de *S. pneumo-*

niae. j) Igual eficacia de PHiD-CV y PCV-13 contra enfermedad invasiva.

RESULTADOS

Un resumen general de los resultados obtenidos, incluyendo el número estimado de casos evitados, las muertes evitadas, los AVACs ganados, los costos de tratamientos evitados y el costo estimado para la campaña de vacunación, se presenta en Tabla 1.

Tabla 1. Análisis comparativo de beneficios sanitarios y económicos

| Resultados Sanitarios (casos evitados) ^a | PCV-13 | PHiD-CV |
|---|--------------------|--------------------|
| Total de Neumonías | 14.897 | 14.897 |
| Neumonías Hospitalizadas | 6.080 | 6.080 |
| Neumonías Ambulatorias | 8.817 | 8.817 |
| Visitas Médicas por OMA | 20.855 | 28.044 |
| Miringotomías | 1.049 | 1.715 |
| Total Meningitis por Neumococo | 96 | 92 |
| Secuelas de Meningitis por Neumococo | 26 | 25 |
| Total Bacteremia por Neumococo | 105 | 101 |
| Resultados Sanitarios (muertes evitadas) ^a | | |
| Neumonías | 16 | 16 |
| Meningitis por Neumococo | 11 | 10 |
| Bacteremia por Neumococo | 6 | 6 |
| Total Muertes | 33 ^e | 32 ^e |
| AVACs ganados ^b | | |
| Neumonías | 101 | 101 |
| Meningitis por Neumococo | 861 | 828 |
| Bacteremia por Neumococo | 1 | 1 |
| OMA | 109 | 149 |
| Total AVAC ganados (morbilidad evitada) | 1.073 ^c | 1.079 ^c |
| Total AVAC ganados (mortalidad evitada) | 2.157 | 2.112 |
| Costos Directos (evitados) ^{b,c} | | |
| Neumonías | -\$ 2.599.523.891 | -\$ 2.599.730.359 |
| Meningitis (todas) | -\$ 124.099.094 | -\$ 119.320.461 |
| Secuela de Meningitis | -\$ 159.090.799 | -\$ 152.942.699 |
| Bacteremia (todas) | -\$ 34.048.066 | -\$ 32.639.624 |
| OMA (VM + Miringotomías) | -\$ 432.339.882 | -\$ 586.878.977 |
| Total Costos Directos | -\$ 3.349.101.733 | -\$ 3.491.512.121 |
| Costos de la Vacunación ^d | \$ 5.820.139.978 | \$ 5.075.105.441 |

AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad; OMA: Otitis Media Aguda.

a. Los datos reportados corresponden al número absoluto de casos observados al seguir una cohorte del Chile hasta los 10 años de vida.

b. Los AVAC y los costos reportados corresponden al seguimiento de una cohorte de Chile, por toda la vida.

c. Los costos son medidos en pesos chilenos del año 2012. Tasa de cambio a dólar estadounidense; 1 dólar = 470 pesos chilenos.

a, b. Los beneficios sanitarios y económicos son reportados sin descuento.

d. No son costos evitados. Incluye costos de administración.

e. Puede haber diferencias en la sumatoria que se originan en el redondeo de decimales.

Se observa que estas vacunas tendrían la capacidad de prevenir casi unas ~15 mil neumonías, entre 92-96 meningitis neumocócica, entre 101-105 hospitalizaciones por bacteremias neumocócicas, entre 21 y 28 mil casos de OMA y 32-33 muertes. PCV-13 generó un mayor número de AVAC ganados por mortalidad evitada y PHiD-CV generó un mayor número de AVAC ganados por morbilidad evitada. Se estimó que PCV-13 / PHiD-CV ahorrarían 3.349 / 3.491 millones en tratamientos evitados,

con un costo de implementación del programa de 5.820 / 5.075 millones, respectivamente.

Las Tablas 2 y 3 muestran el cálculo de la RCUI y RCEI, respectivamente. En la evaluación de costo utilidad se estimó que la RCUI para PCV-13 fue de 3.630.219 (pesos chilenos por AVAC ganado), pero es dominada por PHiD-CV que genera 19 AVACs ganados adicionales a un costo total de 849 millones menor que PCV-13, con una RCEI de 2.476.691 (Tabla 2).

Tabla 2. Razón de Costo-Utilidad Incremental (RCUI) de la vacunación (caso base)

| | AVACs ^a | Costos ^b | Diferencias Incrementales ^c | | RCUI ^d |
|----------------------|--------------------|---------------------|--|------------------|--------------------------------------|
| | | | AVACs | Costos | |
| Escenario sin Vacuna | 3.811.352 | \$ 24.387.708.414 | | -- | -- |
| Vacuna PCV-13 | 3.812.127 | \$ 27.203.367.321 | 776 | \$ 2.815.658.907 | Dominada (\$ 3.630.219) ^e |
| Vacuna PHiD-CV | 3.812.146 | \$ 26.354.793.256 | 19 | -\$ 848.574.065 | \$ 2.476.691 |

- a. Las intervenciones están ordenadas según sus beneficios sanitarios (AVACs), siendo el renglón superior el de menores beneficios y el inferior el de mayores beneficios; el escenario sin vacuna es el de menores beneficios (AVACs) y PHiD-CV es el de mayores beneficios sanitarios (AVACs), al considerar la calidad de vida.
- b. Los costos son medidos en pesos chilenos del año 2012. Tasa de cambio a dólar estadounidense; 1 dólar = 470 pesos chilenos.
- c. Diferencias con respecto al renglón superior.
- d. La columna de RCUI describe el resultado de la comparación de cada intervención (vacuna) con la intervención del renglón superior. En ese análisis incremental, una intervención es “dominante” sobre otra si exhibe mejores costos y mejores efectos sanitarios. Una intervención es “dominada” por la otra si exhibe mayores costos y menores beneficios, (PHiD-CV es Dominante; menos costos y mayores beneficios sanitarios o AVACs).
- e. El valor entre paréntesis presenta el ICUR de la vacuna PCV-13 versus el escenario de no vacunación.

En la evaluación de costo-efectividad, la vacuna que generó un mayor número de años de vida ganados fue PCV-13 (11 años de vida adicionales) pero con un costo adicional de 849 millones, y una RCEI no costo-efectiva

de 5.516.086 (comparado con no vacunación) y 79.936.966 (comparado con PHiD-CV; no costo-efectiva según el límite de costo-efectividad aceptado por las guías chilenas) (Tabla 3).

Tabla 3. Razón de Costo-efectividad Incremental (RCEI) de la vacunación por año de vida ganado

| | Años de Vida ^a | Costos ^b | Diferencias Incrementales ^c | | |
|----------------------|---------------------------|---------------------|--|------------------|--|
| | | | Años de Vida | Costos | RCEI ^d |
| Escenario sin Vacuna | 4.225.321 | \$ 24.387.708.414 | | -- | -- |
| Vacuna PHiD-CV | 4.225.821 | \$ 26.354.793.256 | 500 | \$ 1.967.084.843 | \$ 3.935.511 |
| Vacuna PCV-13 | 4.225.832 | \$ 27.203.367.321 | 11 | \$ 848.574.065 | 79.936.966 (\$ 5.516.086) ^e |

- a. Las intervenciones están ordenadas según sus beneficios sanitarios (Años de Vida), siendo el renglón superior el de menores beneficios sanitarios y el inferior el de mayores beneficios; el escenario sin vacuna es el de menores beneficios (en Años de Vida) y PCV-13 es el de mayores beneficios sanitarios (en Años de Vida) al no considerar la calidad de vida.
- b. Los costos son medidos en pesos chilenos del año 2008. Tasa de cambio a dólar estadounidense; 1 dólar = 470 pesos chilenos.
- c. Diferencias respecto al renglón superior.
- d. La columna de RCEI describe el resultado de la comparación de cada intervención (vacuna) con la intervención del renglón superior. En este análisis PHiD-CV es la intervención más costo-efectiva ya que presenta la menor RCEI (3.935.511) pesos chilenos por año de vida ganado. PCV-13 es la intervención más efectiva (genera más Años de Vida) pero no resulta costo-efectiva al comparar con PHiD-CV (RCEI 79.936.966 pesos chilenos por Año de Vida ganado) o al comparar con el escenario de no intervención (RCEI 5.516.086 pesos chilenos por AV ganados). El límite de costo-efectividad de 1 PIB per cápita para Chile equivale a 7.250.000 pesos chilenos por AV ganado).
- e. El valor entre paréntesis presenta el ICER de la vacuna PCV-13 versus el escenario de no vacunación.

El análisis de sensibilidad univariado (Figuras 1A y 1B) mostró que ambas vacunas son costo-efectivas en todos los escenarios. La eficacia contra neumonía hospitalizada fue la

variable cuyas variaciones más influyen sobre la RCUI de ambas vacunas. Ninguna de las demás variables tendría la capacidad de modificar, por sí sola, las conclusiones del análisis.

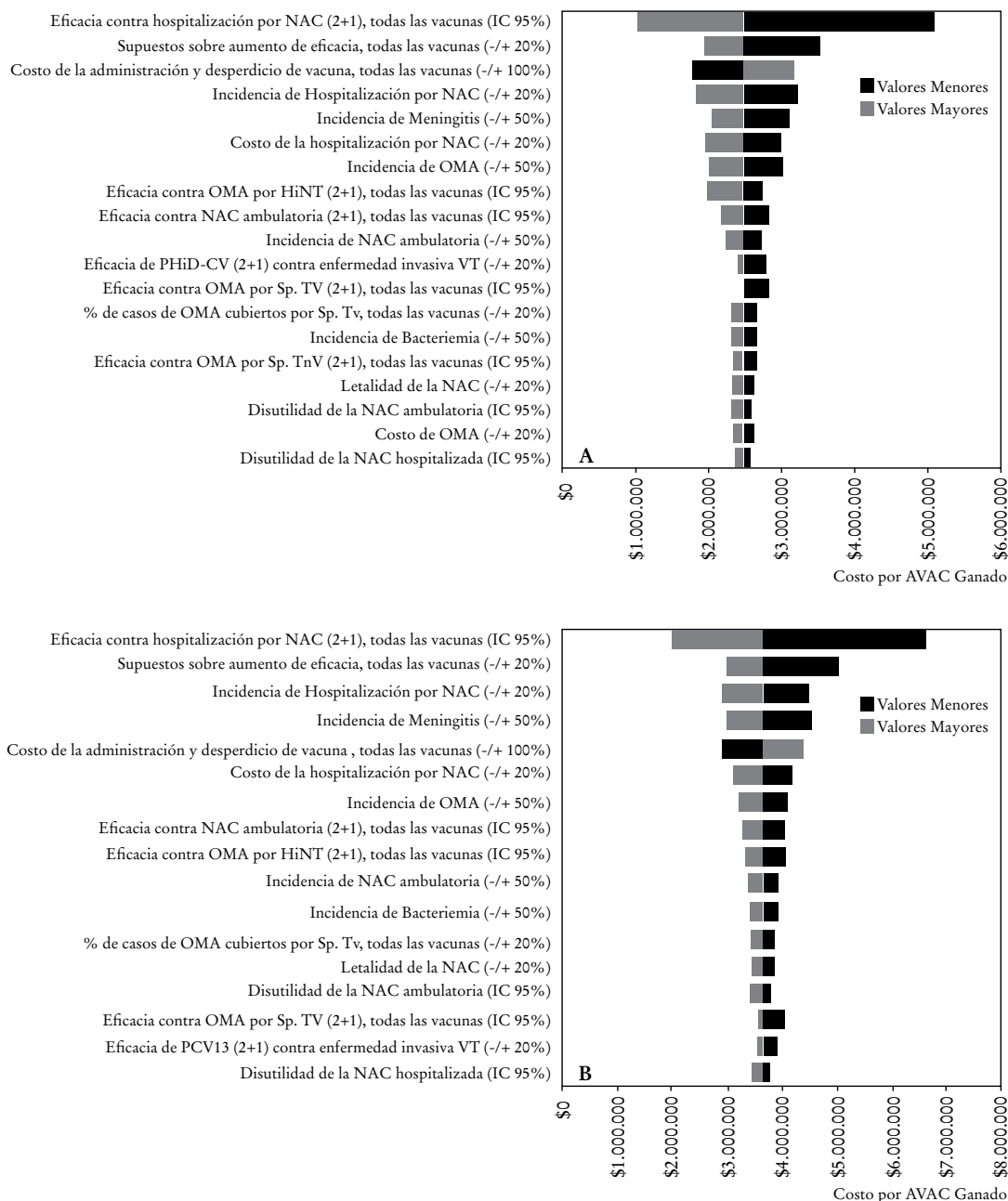


Figura 1. Análisis de Sensibilidad Univariado de la RCUI de las vacunas de neumococo. Gráfico de tornado de las variaciones de la RCUI para PHiD-CV y PCV-13. Se muestran los resultados para las variables más influyentes. La línea de puntos grises muestra la RCUI de PHiD-CV vs. No vacunación (A) y la RCUI de PCV-13 vs. No vacunación (B). NAC: neumonía adquirida en la comunidad.

Sin embargo, el análisis de sensibilidad probabilístico, más robusto ya que permite analizar el efecto sobre la RCUI de muchas variables modificadas al azar y en conjunto (Figuras 2A, 2B y 2C), muestra en el plano de costo utilidad (AVACs y costos incrementales de las intervenciones analizadas) otros resultados. La Figura 2A muestra los resultados de PHiD-CV versus el escenario de “no vacunación”. En el 97% de las réplicas generadas la RCUI de PHiD-CV cayó por debajo del lí-

mite de costo-efectividad para Chile. El mismo análisis para PCV-13 (Figura 2B) señala que el 88% de las réplicas están por debajo del límite de costo-efectividad. Finalmente, la Figura 2C muestra los AVACs y los costo incrementales de PHiD-CV versus el escenario de PCV-13. Este análisis mostró que PHiD-CV requiere un menor costo que PCV-13 en el 100% de las réplicas, y también que PHiD-CV generó más beneficios sanitarios (AVACs ganados) que PCV-13 en un 79% de ellas.

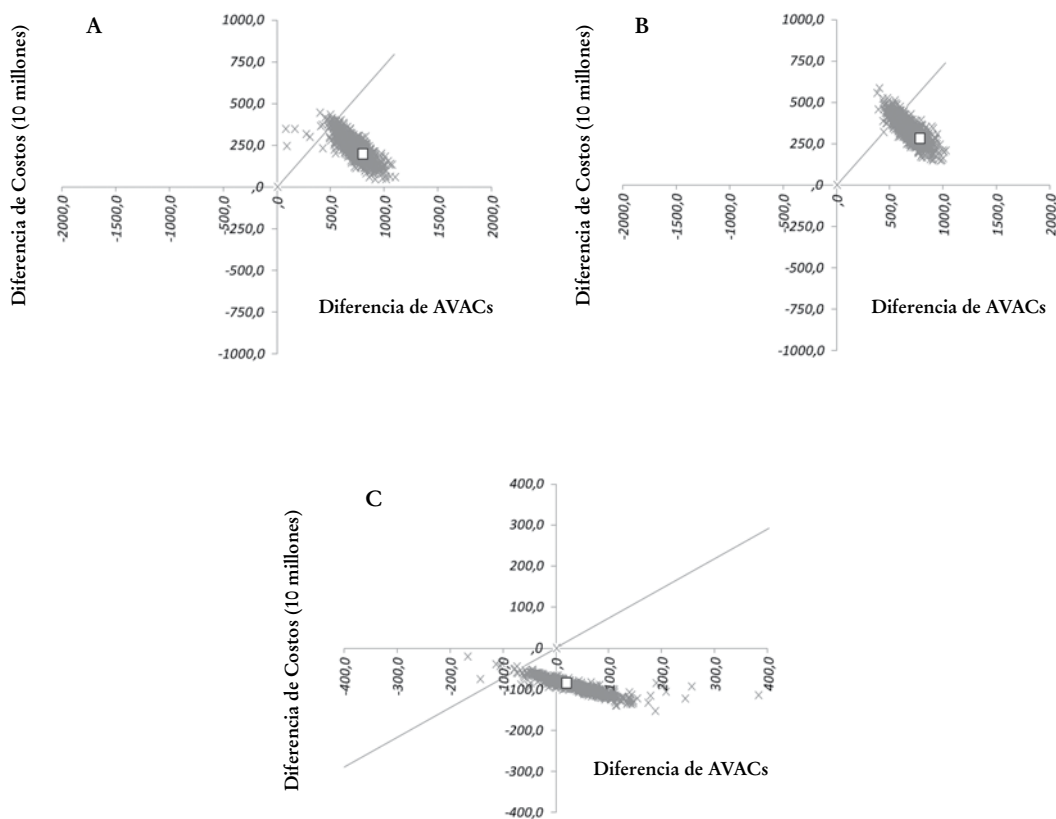


Figura 2. Análisis de Sensibilidad Probabilístico del RCUI de las vacunas de neumococo (caso base). La figura muestra los incrementos de AVACs y costos que genera PHiD-CV en comparación con No vacunación (A), PCV-13 en comparación con No vacunación (B) y PHiD-CV en comparación con PCV-13 (C) en el análisis del caso base. Los gráficos presentan el análisis probabilístico de la RCUI, donde se ve la dispersión de los resultados obtenidos luego de replicar el análisis 1000 veces. La línea gris representa el umbral de costo-efectividad. La nube de cruces (x) representan los resultados (RCUI) de las 1000 simulaciones individuales. El cuadrado (□) representa el resultado (RCUI) del caso base.

Finalmente, el análisis de distintos escenarios de interés (Tabla 4) muestra que el descuento de costos y beneficios sanitarios del 3%, o la perspectiva social (costo ahorrrativo), o un programa de vacunación que considere los beneficios indirectos (inmunidad

de rebaño y reemplazo de tipos), generan resultados de costo-utilidad significativamente mejores para PHiD-CV. En cambio, los otros escenarios analizados no varían significativamente la estimación de costo-utilidad de estas vacunas.

Tabla 4. Muertes evitadas, años de vida ajustados por calidad de vida ganados, costos incrementales y razón de costo-utilidad incremental (RCUI) bajo distintos escenarios de interés

| | Muertes evitadas ^a | AVACs Ganados ^b | Costos Incrementales ^c | RCUI ^d |
|---|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| PHiD-CV Caso Base | 32 | 795 | \$ 1.967.084.843 | \$ 2.476.691 |
| PCV-13 Caso Base | 33 | 776 | \$ 2.815.658.907 | \$ 3.630.219 |
| PHiD-CV con descuento del 3% | 32 | 1.304 | \$ 1.821.816.361 | \$ 1.397.067 |
| PHiD-CV con EV contra HiNT en EI | 33 | 808 | \$ 1.961.066.005 | \$ 2.428.219 |
| PHiD-CV perspectiva social | 32 | 795 | -\$ 211.455.854 | Dominada |
| PHiD-CV efectos de rebaño fijos en EI | 40 | 996 | \$ 1.867.736.256 | \$ 1.875.830 |
| PHiD-CV sin protección cruzada contra 6A | 31 | 775 | \$ 1.976.279.242 | \$ 2.551.740 |
| PHiD-CV sin protección cruzada contra 19A | 32 | 783 | \$ 1.972.319.982 | \$ 2.518.696 |
| PHiD-CV con secuelas auditivas | 32 | 869 | \$ 1.906.575.629 | \$ 2.193.377 |
| PHiD-CV en esquema 3+1 | 33 | 835 | \$ 3.510.782.891 | \$ 4.203.719 |
| PHiD-CV con EV similar contra EI | 33 | 809 | \$ 1.960.142.303 | \$ 2.422.670 |
| PCV-13 con EV contra el tipo 3 en EI | 33 | 780 | \$ 2.813.743.088 | \$ 3.608.000 |

a Muertes por neumococo evitadas durante los primeros 10 años de vida (sin descuento).

b Años de vida ganados (descontados 6%) comparados con el escenario de no vacunación.

c Costos incrementales (descontados 6%) comparados con el escenario de no vacunación.

d Razón de costo-utilidad incremental, expresada en pesos chilenos necesarios para ganar un año de vida ajustado por calidad de vida (AVAC).

DISCUSIÓN

Esta evaluación económica predice que la incorporación de la vacunación universal contra neumococo en los niños de Chile es una intervención altamente costo-efectiva considerando el límite de 1 PBI per cápita. Resultados similares fueron recientemente publicados para PHiD-CV en varios países de América Latina.^{10,14} La RCUI calculada para ambas vacunas es menor que el límite de costo-utilidad estimado para Chile (7.250.000 pesos chilenos por AVAC ganado). PCV-13 tuvo una RCUI levemente mayor y resultó

dominada en el análisis determinístico. El programa de vacunación generaría ahorros significativos en los tratamientos de las patologías asociadas (3.350 y 3.490 millones para PCV-13 y PHiD-CV, respectivamente (sin descuento). Estos ahorros están principalmente generados en la prevención de neumonías y OMA. Dado que hemos supuesto eficacias contra neumonía equivalentes para ambas vacunas, estas diferencias están basadas principalmente por sus efectos sobre la OMA. PCV-13 presenta beneficios asociados a la prevención de ENI, mientras que PHiD-CV a los casos de OMA. PCV-13 generaría

el beneficio adicional de una muerte y ocho casos de ENI, y PHiD-CV generaría beneficios diferenciales al prevenir 7.189 casos de OMA y 666 miringotomias, por cada cohorte chilena vacunada.

En el análisis de costo-utilidad (considerando calidad de vida), PHiD-CV fue la vacuna más efectiva, costo-efectiva y dominante. El análisis de costo-efectividad (descartando la calidad de vida) mostró que PCV-13 generó más años de vida ganados pero no fue costo-efectiva comparada con PHiD-CV. El análisis de sensibilidad univariado señaló que la eficacia contra neumonía es la única variable que puede influir, por sí sola, en las conclusiones presentadas. El análisis de sensibilidad probabilístico confirmó los beneficios económicos estimados para PHiD-CV (costo ahorrrativa con respecto a PCV-13) dado que en todas las réplicas analizadas esta vacuna generó más beneficios económicos que PCV-13. De esta forma, confirmamos que el beneficio de 849 millones de pesos chilenos a favor de PHiD-CV es una estimación robusta para el escenario analizado. Por otra parte, también PHiD-CV mostró que genera mayores beneficios sanitarios en el 79% de las réplicas.

Es importante mencionar las limitaciones del análisis. Algunos de los supuestos más relevantes fueron los utilizados para estimar las eficacias de las vacunas analizadas. Estas limitaciones fueron en gran medida minimizadas basando estas estimaciones en los ensayos clínicos de vacunas de neumococo previamente publicados para ENI, OMA y neumonías, y la prevalencia de serotipos de neumococo en enfermedad invasiva en Chile según el sistema de vigilancia SIREVA (2000-2010).²⁰⁻²⁵ Un reciente estudio en Finlandia sobre la eficacia de PHiD-CV en ENI permite confirmar los supuestos sobre su eficacia incluidos en este estudio.⁴⁰ Con respecto a la eficacia de estas vacunas contra neumonía se revisaron varios ensayos clínicos y un metaanálisis, en los que no se observó relación entre el número de serotipos cubiertos y la eficacia vacunal. Otra limitación potencial fue la calidad de la información epidemiológica empleada para calibrar los modelos. Aunque se han desarrollado esfuerzos para evaluar diferentes fuen-

tes de información y su calidad, limitaciones en este sentido pueden influir en la precisión de las estimaciones desarrolladas. Por ejemplo, estimaciones recientes de carga de enfermedad realizadas por distintos organismos internacionales para la región, difieren sustancialmente.^{1,2} Estas diferencias pueden estar generadas en divergencias en los procesos de revisión de literatura o en distintos supuestos considerados por cada estudio, y no deben ser ignoradas al analizar los resultados.

La adopción de nuevos programas de vacunación deben considerar la evidencia disponible. El objetivo de nuestro proyecto fue proveer información sobre la costo-efectividad y costo-utilidad de las vacunas conjugadas de neumococo para Chile. Nuestros resultados predicen que estas vacunas son altamente costo-efectivas para Chile, aunque PHiD-CV fue la más, principalmente por su mayor efecto sobre costos médicos evitados. El análisis de sensibilidad probabilístico confirmó que PHiD-CV requiere un menor costo total (PHiD-CV requiere 849 millones menos) que PCV-13 en el 100% de las réplicas y esta conclusión fue robusta para el escenario analizado.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Aníbal Altamirano por su colaboración como escritor científico de este manuscrito, a Katia Abarca por su colaboración en la validación de los parámetros utilizados para calibrar el modelo según la epidemiología de Chile, a Camilo Moreno, Ingrid Leal y Jéssica Mattos por su apoyo en los aspectos administrativos de la generación del manuscrito.

REFERENCIAS

1. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009 Sep 12; 374(9693): 893-902
2. Valenzuela MT, O'Loughlin R, De La Hoz F, Gomez E, Constenla D, Sinha A, et al. The burden of pneumococcal disease among Latin American and Caribbean children: review of the evidence. *Rev Panam Salud Pública*. 2009; 25(3): 270-279.
3. Lagos R, Muñoz A, San Martín O, Maldonado A, Hormazabal JC, Blackwelder WC, et al. Age- and serotype-specific pediatric invasive pneumococcal disease: insights from systematic surveillance in Santiago, Chile, 1994-2007. *J Infect Dis*. 2008; 198(12): 1809-1817.
4. Lagos RM, Muñoz AE, Levine MM. Prevalence of pneumococcal bacteremia among children <36 months of age presenting with moderate fever to pediatric emergency rooms of the Metropolitan Region (Santiago), Chile. *Hum Vaccin*. 2006; May-Jun; 2(3): 129-133.
5. Prymula R, Schuerman L: 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* PD conjugate vaccine: Synflorix. *Expert Rev Vaccines*. 2009; 8(11): 1479-1500.
6. Lagos RE, Muñoz AE, Levine MM, Lepetic A, François N, Yarzabal JP, et al. Safety and immunogenicity of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Chilean children. *Hum Vaccin*. 2011; 7(5): 511-522.
7. Duggan ST: Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed) [Prevenar 13®]. *Drugs*. 2010; 70(15): 1973-1986.
8. Chile. Ministerio de Salud. Fundamentos de las recomendaciones para el uso de la vacuna neumocócica [en línea]. CAVEI; 2011. [Consultado en nov. 2012]. Disponible en: <http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/a5ae69ac6f4d0101e04001011e017b55.pdf> .
9. Knerer G, Ismaila A, and Pearce D. Health and economic impact of PHiD-CV in Canada and the UK: a Markov modelling exercise. *J Med Econom*. 2012; 15(1): 1-16.
10. Gomez JA, Tirado JC, Navarro Rojas AA, Castrejón Alba MM, and Topachevskiy O. Cost-effectiveness and cost utility analysis of three pneumococcal conjugate vaccines in children of Peru. *BMC Public Health*. 2013; 13: 1025.
11. INE (Chile). Proyecciones y Estimaciones de Población. Total País. Período de Información: 1950-2050 [en línea]. Santiago: Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL), División de Población, Centro Latinoamericano y Caribeño de Demografía [consultado en nov. 2012]. Disponible en: http://www.ine.cl/canales/chile_estadistico/demografia_y_vitales/proyecciones/Informes/Microsoft%20Word%20-%20InforP_T.pdf.
12. López AD, Salomon J, Ahmad O, Murray CJL, Mafat D. Life Tables for 191 Countries: Data, Methods and Results [en línea]. WHO [consultado en feb 2012] Disponible: <http://www.who.int/healthinfo/paper09.pdf>
13. Bardach A, Ciapponi A, García-Martí S, Glujovsky D, Mazzoni A, Fayad A, et al. Epidemiology of acute otitis media in children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011; 75(9): 1062-1070.
14. Gentile A, Bardach A, Ciapponi A, García-Martí S, Aruj P, Glujovsky D, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2012; 16(1): e5-e15.
15. García Martí S, Colantonio L, Bardach A, Lopez A, Caporale J, Augustovski F, et al. A cost-effectiveness analysis of a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in six Latin American countries. *Value Health*. 2011, 14(7): A538 (Abstract VA533).
16. Chile. Ministerio de Salud. Departamento de Estadísticas e Información de Salud [en línea] Comunicación Personal, División de Planificación Sanitaria. 2009 Abril [consultado el 4.05.2009]. Disponible: <http://www.deis.cl/tema-2-conozcanos/>

17. World Health Organization. World Health Statistics; 2007 [en línea] [consultado el 4.05.2009]. Disponible en: www.who.int/whosis.
18. López BI, Sepúlveda BH, Valdés II. Frecuencia de otitis media aguda en menores de 5 años bajo control. *Pediatría (Santiago de Chile)*. 1998; 41(1/2): 21-5.
19. Rosenblüt A, Napolitano C, Pereira A, Kolhe D, Moreno C, Lepetic A, et al. Streptococcus pneumoniae and non-typeable Haemophilus influenzae: Bacterial pathogens causing acute otitis media in Chilean children aged <5 years (Poster 103) [en línea]. Poster session presented at: 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal diseases (ISPPD); 2012 March 11-15; Brazil. [consultado en nov. 2012]. Disponible en: (<http://www2.kenes.com/ISPPD/Scientific/Documents/FinalAbstractbook.pdf>).
20. Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis en procesos invasores, 2000-2005. Washington, D.C: OPS; 2007.
21. Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II, 2006: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis en procesos invasores. Washington, D.C: OPS; 2008.
22. Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II, 2007: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis en procesos invasores. Washington, D.C: OPS; 2008.
23. Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II, 2008: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis en procesos invasores. Washington, D.C: OPS; 2009.
24. Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II, 2009: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis en procesos invasores. Washington, D.C: OPS; 2010.
25. Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II, 2010: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis en procesos invasores. Washington, D.C: OPS; 2011.
26. Gabastou JM, Agudelo CI, Brandileone MCC, Castañeda E, de Lemos AP, Di Fabio JL. Caracterización de aislamientos invasivos de S. pneumoniae, H. influenzae y N. meningitidis en América Latina y el Caribe: SIREVA II, 2000-2005. *Rev Panam Salud Pública*. 2008; 24(1): 1-15.
27. Chile. Ministerio de Salud. Centro de Capacitación, Investigación y Gestión para la Salud Basada en Evidencias (CIGES), Universidad de La Frontera. Temuco, Chile: 2008.
28. Aprueba Garantías Explícitas en Salud del Régimen General de Garantías en Salud, Decreto Supremo N° 44, de 2007, del Ministerio de Salud [en línea]. Publicado en el *Diario Oficial* el 31 de enero de 2007 Chile [consultado en nov 2012]. Disponible en : <http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/a01c44f31367f1d3e04001011f01714b.pdf>
29. INE (Chile). Calculadora en línea de variación del IPC. [Accedido 2012 Nov]. Disponible: <http://encina.ine.cl/calculadoraipc/>.
30. Organización Panamericana de la Salud. Fondo Rotatorio de OPS: precios de vacunas y jeringas 2012. *Boletín de Inmunizaciones*. 2012; 34(1):7.
31. XE Currency Converter [en línea] [consultado el 15.09.2015]. Disponible en: http://www.xe.com/ict/?basecur=USD&historical=true&month=12&day=28&year=2010&sort_by=name&image.x=42&image.y=17.
32. Constenla D. Economic impact of pneumococcal conjugate vaccination in Brazil, Chile, and Uruguay. *Rev Panam Salud Pública*. 2008; 24(2): 101-12.
33. De Wals P, Black S, Borrow R, Pearce D. Modeling the impact of a new vaccine on

- pneumococcal and non typable Haemophilus influenzae diseases: a new simulation model. *Clinl Ther.* 2009; 31(10): 2152-2169.
34. Sáez-Llorens X, Tregnaghi MW, López P, Abate H, Pósleman A, Cortés-Barbosa C, et al. Design/setting of COMPAS: a Latin American trial evaluating the efficacy of 10-valent pneumococcal non-typable Haemophilus influenza protein-D conjugate vaccine (PHiD-CV). 29th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID), The Hague, The Netherlands, June 7-11, 2011.
 35. Tregnaghi MW, Sáez-Llorens X, López P, Abate H, Smith E, Pósleman A, et al. Evidencia de la eficacia de la vacuna decavalente antineumococcica conjugada a la proteína D del Haemophilus influenzae no tipificable (PHiD-CV por su siglas en inglés) frente a la neumonía adquirida en la comunidad en América Latina: resultados del estudio COMPAS. XIV Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica (SLIPE), Punta Cana, República Dominicana, 25-28 de Mayo 2011.
 36. Tregnaghi MW, Sáez-Llorens X, López P, Abate H, Smith E, Pósleman A, et al. Evaluating the efficacy of 10-valent pneumococcal non-typable Haemophilus influenzae protein-D conjugate vaccine (PHiDCV) against community-acquired pneumonia in Latin America. 29th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID), The Hague, The Netherlands, June 7-11, 2011.
 37. Sáez-Llorens X, Castrejón MM, Rowley S, Wong D, Calvo A, Rodríguez M, et al. Efficacy of 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) against acute otitis media in children in Panama. Abstract presented at the 9th International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance (ISAAR), Kuala Lumpur, 13-15 March 2013.
 38. Chile. Ministerio de Salud. Guía metodológica para la evaluación económica de intervenciones en salud en Chile [en línea]. DESAL; diciembre 2011 [consultado en nov. 2012]. Disponible en: [http://desal.minsal.cl/DOCUMENTOS/PDF/2011/Guia_Metodologica_EE_\(documento_para_consulta\).pdf](http://desal.minsal.cl/DOCUMENTOS/PDF/2011/Guia_Metodologica_EE_(documento_para_consulta).pdf).
 39. International Monetary Fund: World Economic and Financial Surveys, World Economic Outlook Database 2012 [en línea] [consultado en nov 2012]. Disponible: <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2012/02/weodata/weorept.aspx?sy=2008&ey=2012&scsm=1&ssd=1&sort=country&ds=%2C&br=1&c=228&s=NGDPRPC%2CNGDPPC%2CNGDPDPC%2CPPPPC%2CPPPEX%2CPCPI%2CPCPIPCH%2CPCPIE%2CPCPIEPCH%2CLP&grp=0&a=&pr1.x=64&pr1.y=17#cs7>.
 40. Palmu AA, Jokinen J, Borys D, Nieminen H, Ruokokoski E, Siira L, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet.* 2013; 381: 214-222.