



Análisis económico de las vacunas 10- valente y 13-valente contra neumococo: revisión sistemática

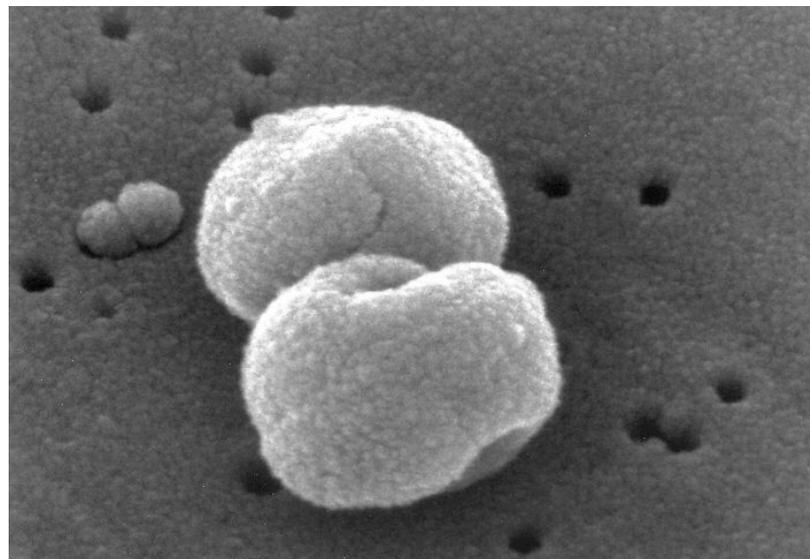
**Alba Luz Torres G.
Juan Camilo Vargas Z.**

**Tutora
Adriana Rojas-Villaraga M.D.**

Julio de 2014

Introducción

- *Streptococcus pneumoniae* afecta a más de 15,000,000 de niños y mata a más de 800,000 cada año. (O'brien et al. 2009).
- (Es la primera causa de neumonía y meningitis a nivel mundial.
- Es la segunda causa de otitis media aguda.
- La neumonía es la responsable del 20% de las muertes de niños menores de 5 años. (O'brien et al. 2009).
- La vacunación juega un rol importante dada la alta resistencia a los antibióticos y la alta tasa de mortalidad.



Tasa De Mortalidad Por Cada 100,000 Niños Menores De 5 Años A Nivel Mundial

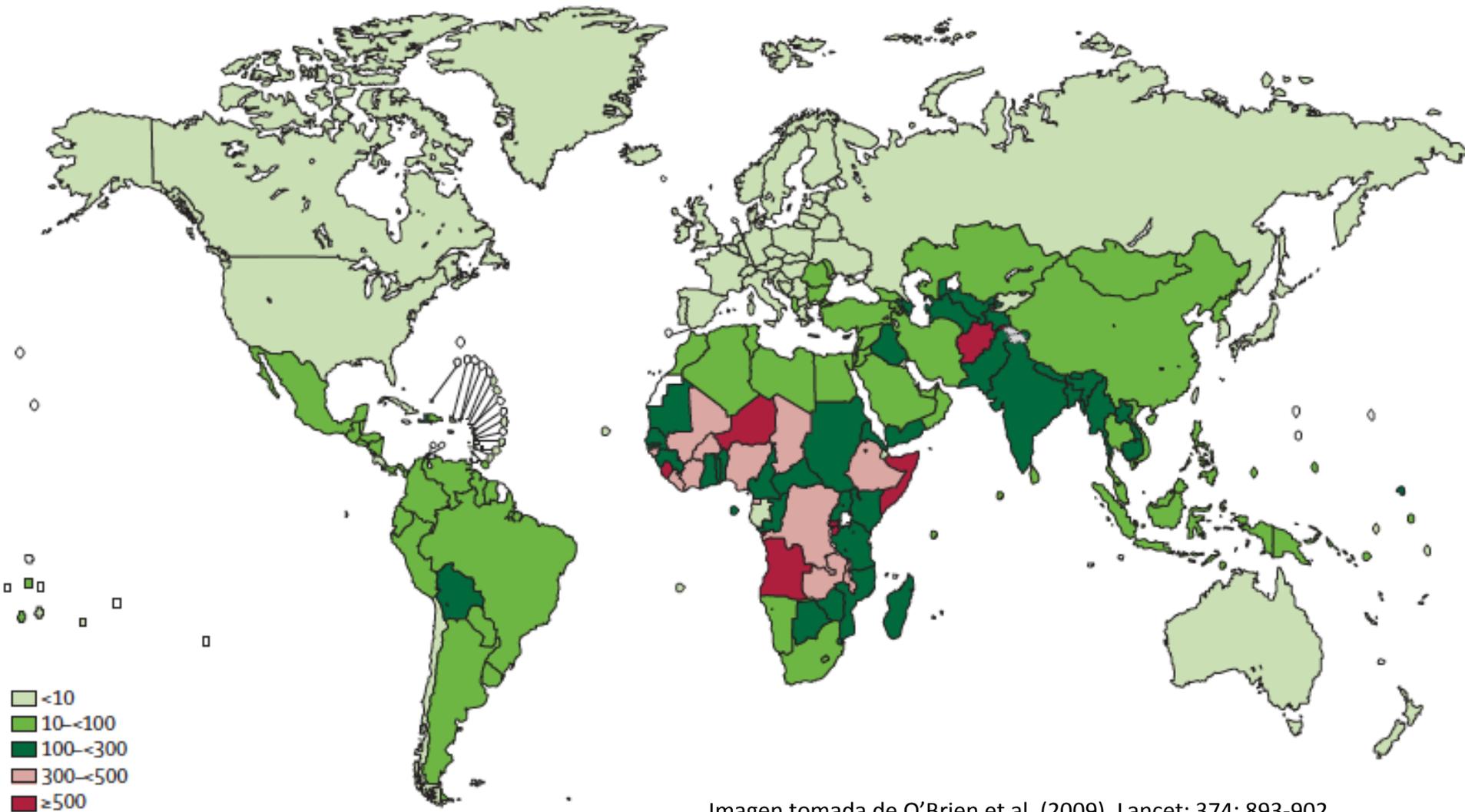
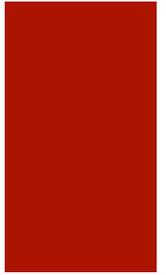


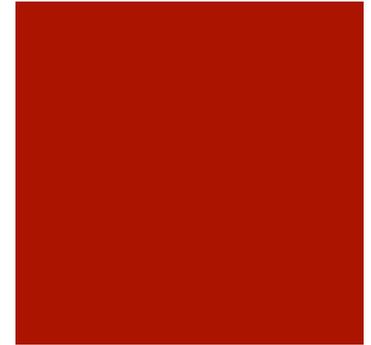
Imagen tomada de O'Brien et al. (2009). Lancet; 374: 893-902.

Costos directos del *S. pneumoniae* en América Latina en niños

	Brasil (USD)	Chile (USD)	Uruguay (USD)
Neumonía	424	3.971	1.308
Bacteriemia	1.293	6.197	3.159
Otitis Media	23	247	102

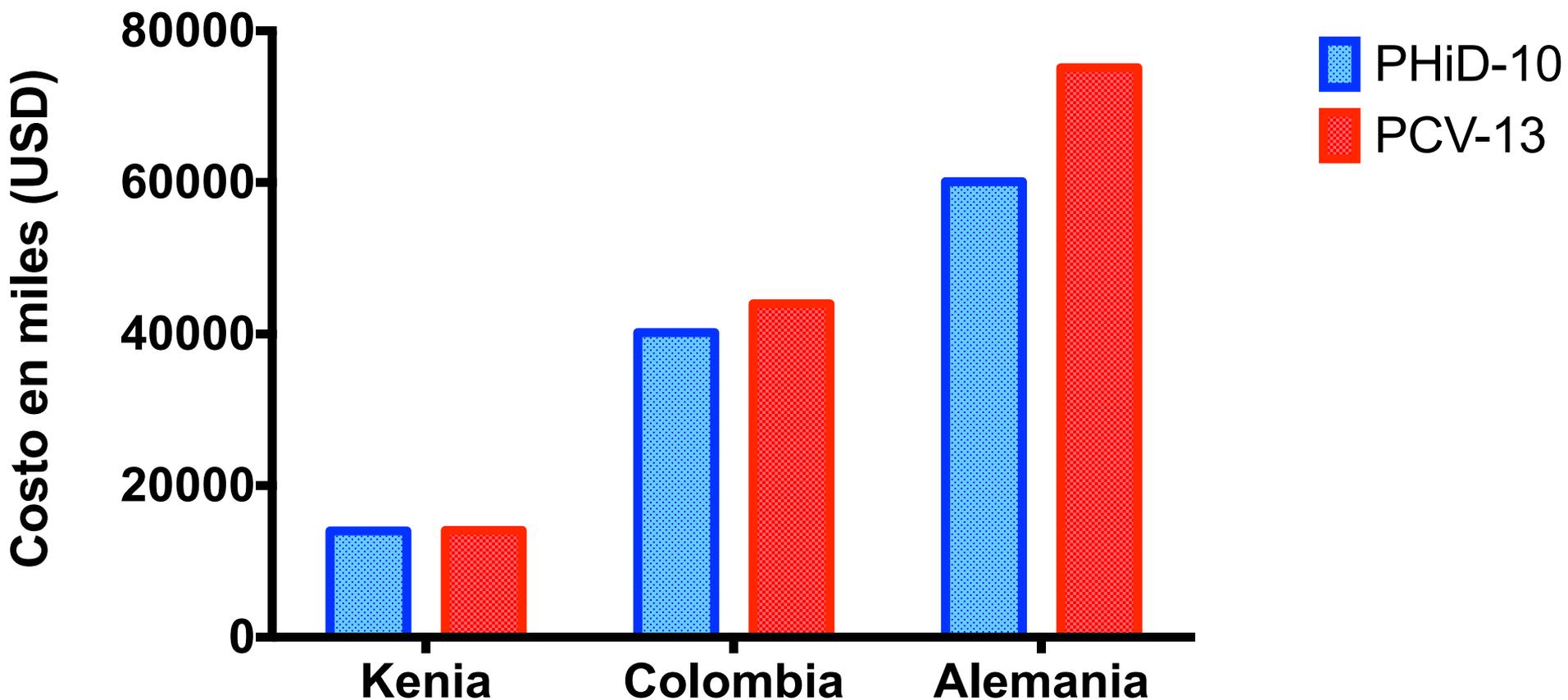
S. pneumoniae en Colombia

- No hay estudios que evalúen incidencia de enfermedades causadas por *S. pneumoniae*.
- No hay estudios que evalúen la carga de la enfermedad en población pediátrica.
- La prevalencia de las cepas todavía no es la más agresiva. (Parra *et al.* 2014)
 - PCV 7: 65%.
 - PHiD-10: 79%.
 - PCV-13: 90%.
- Estudios económicos a la fecha han extrapolado datos de la región.
- En adultos (Roselli & Rueda, 2012):
 - La carga de la enfermedad es equiparable a epilepsia o esquizofrenia.
 - En una cohorte hipotética de adultos se perdieron más de 50.000 años de vida por muerte prematura.



Vacuna	Serotipos	Nombre Comercial	Entrada al mercado	Población
No Conjugada				
23-valencias	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A , 20, 22F, 23F y 33F	Pneumovax-23 (MSD)	1980	Adultos
Conjugadas				
7-valente	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	Prevenar-7 (Pfizer-Wyeth)	2001	Niños y población a riesgo
10-valente	+ 1, 5, 7F y HiNT	Synflorix (GlaxoSmithKline)	2009	
13-valente	+ 3, 6A, 19A	Prevenar-13 (Pfizer)	2010	

Costos de la vacunación infantil con las vacunas de segunda generación de neumococo





Casos salvados

Vidas salvadas

102.000000

Total

3.700.000

31.000.000

HIB

1.400.000

21.000.000

Neumococo

1.500.000

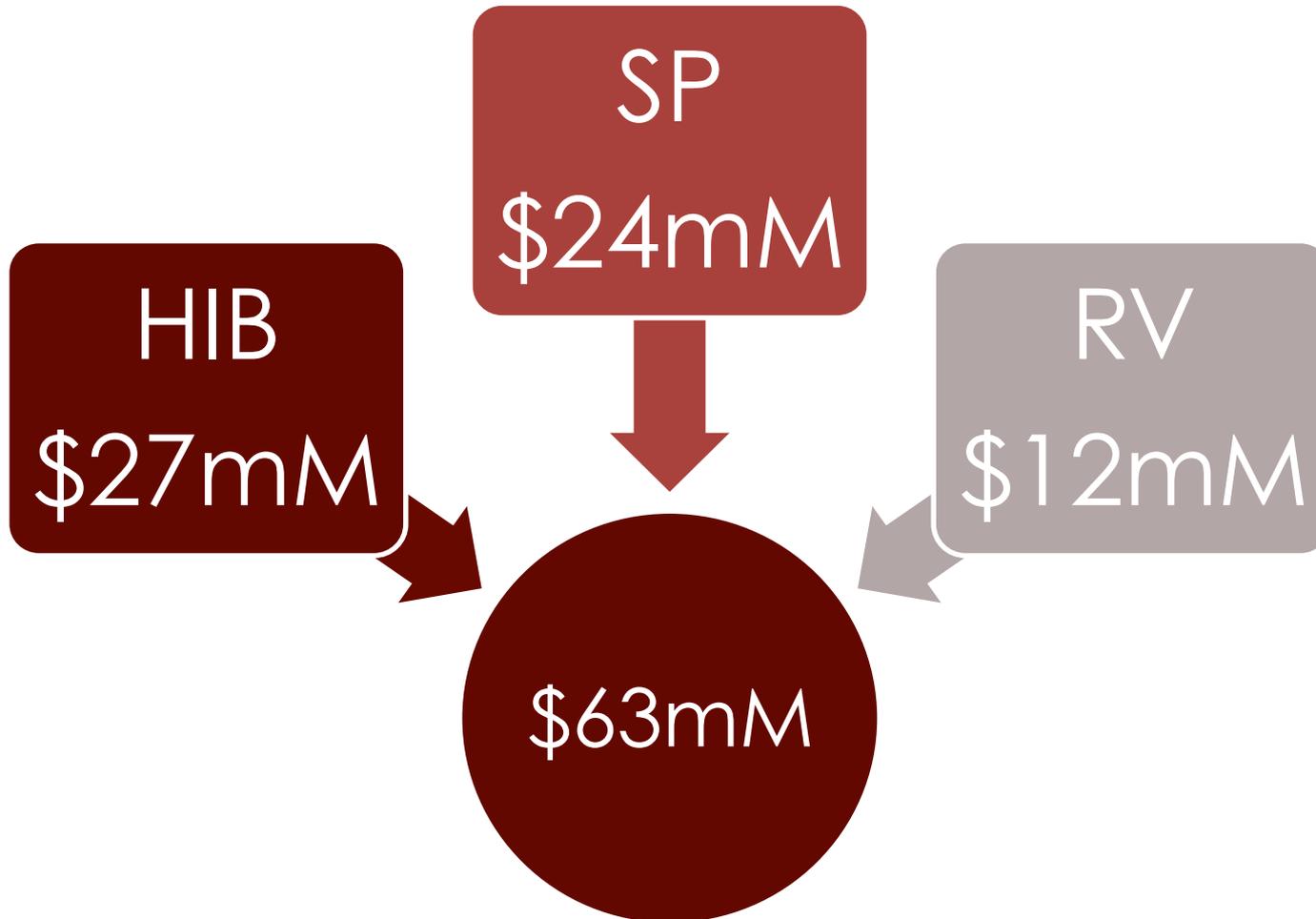
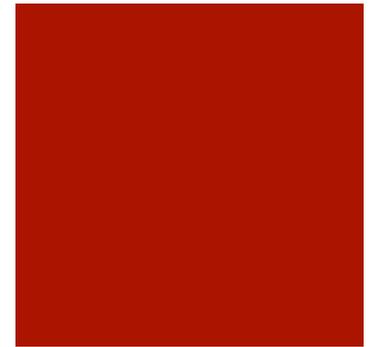
50.000.000

Rotavirus

800.000

Costos ahorrados

(2011-2020 USD)



Tipos de análisis económicos para la comparación de alternativas



Método	Insumo	Salida	Resultado	Meta
Costo Minimización	\$	Asume igual	Ahorro neto	Definir Tx más barato
Costo Efectividad	\$	Efecto en Salud	Costo incremental por unidad de cambio	Tx con efecto al más bajo costo
Costo Beneficio	\$	\$	Beneficio neto	Tx con mejor beneficio neto
Costo Utilidad	\$	Utilidad (QALY, DALY)	Costo incremental por utilidad	Tx de mayor utilidad al menor precio

Tx: Tratamiento.



Pregunta de Investigación

¿Cuál es la evidencia existente y calidad en la literatura en el mundo respecto a costo efectividad y costo utilidad de las vacunas de segunda generación (PHiD-10 y PCV-13) contra *Streptococcus pneumoniae* en la población a riesgo respecto a las intervenciones actuales (PCV-7, no vacunación o las vacunas conjugadas de segunda generación)?



Objetivo General

Comparar los resultados de costo efectividad y costo utilidad de las vacunas de segunda generación (PHiD-10 y PCV-13) contra neumococo respecto a las intervenciones actuales y la calidad de estos resultados en la población con mayor riesgo de adquirir el *Streptococcus pneumoniae* a nivel mundial.

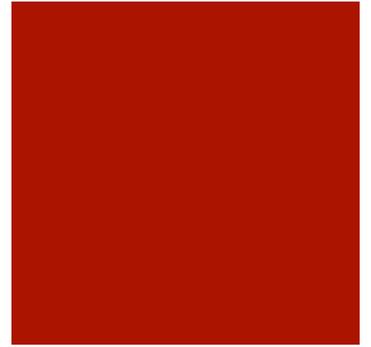
Objetivos específicos



- Determinar la frecuencia del tipo de análisis económico para las vacunas contra neumococo.
- Determinar la población en la que se realizaron los estudios de análisis económico.
- Describir la perspectiva económica y el horizonte de tiempo de los estudios.
- Describir los resultados de costo utilidad y costo efectividad de las PHiD-10 y PCV-13 en el mundo en una misma moneda ajustada por inflación y paridad de poder adquisitivo.
- Describir cuales son las variables más relevantes para los análisis de sensibilidad de los modelos de análisis económico para calcular costo efectividad y costo utilidad.
- Comparar de manera cuantitativa los resultados en términos de costo utilidad y costo efectividad de las dos vacunas de segunda generación (PHiD-10 y PCV-13) contra neumococo respecto a las intervenciones actuales a través de un metaanálisis.

Hipótesis

Las vacunas PHiD-10 y PCV-13 contra *S. pneumoniae* muestran un beneficio mayor en términos de análisis económico que la intervención actual en el mundo.



Tipo de estudio

- Revisión sistemática de análisis económicos.
- Se evalúa costo efectividad y costo utilidad.
- Vacunas 10 y 13 valentes.
- Se realiza siguiendo los lineamientos de la declaración PRISMA.



Búsqueda

- Bases de datos de referencia
 - EMBASE, Pubmed, LILACS y Scopus.
- Base de datos especializada en análisis económicos
 - *Centre for reviews and dissemination.*
- Base de datos de literatura gris
 - Opegray, gritley y *National Technical Service Information*
- Términos de búsqueda
 - *(Pneumococcal conjugate vaccine* OR Pneumococcal vaccines OR 13-valent pneumococcal vaccine OR 10-valent pneumococcal vaccine) AND (Economics OR Costs and Cost utility OR Cost Benefit)*

Criterios inclusión



- Artículos escritos en cualquier idioma, entre el 1 de enero de 2007 y el 27 de enero de 2014.
- Investigaciones originales de tipo evaluación económica completa en las que se evalué costo utilidad o costo efectividad de las vacunas PHiD-10 y PCV-13.
- Estudios en los que al menos uno de los comparadores sea la intervención actual (no vacunación, PCV-7 o alguna de las vacunas conjugadas de segunda generación).

Criterios inclusión

- Estudios en los que en el modelo mencionado las enfermedades prevenidas se incluya como mínimo las siguientes tres enfermedades:
 - Neumonía
 - Meningitis
 - Bacteriemia
- Estudios que incluyan análisis de sensibilidad o de escenarios.
- Estudios en los que la población evalúa sea al menos una de las siguientes:
 - Niños menores 5 años.
 - Adultos mayores de 60 años.
 - Personas de cualquier edad con alguna de las siguientes condiciones de salud que son factores de riesgo para infección con *S. pneumoniae* : VIH, hipogamaglobulinemia, deficiencia del complemento, asplenia, síndrome nefrótico, diabetes, alcoholismo, cirrosis y neoplasias no hematológicas.



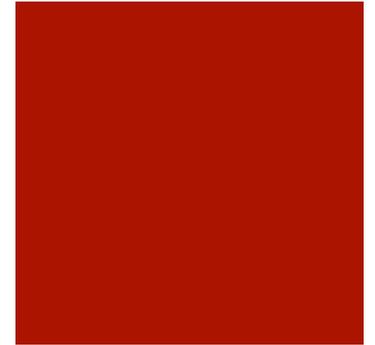
Criterios de exclusión

- Evaluaciones económicas donde el programa de vacunación sea *catch-up*.
- Artículos que evalúen de manera exclusiva personas sin comorbilidades entre los 5 y los 60 años.
- No se incluye la fecha o la moneda en la que son calculados los costos a valor presente.
- Estudios en que los resultados no estén descontados a valor presente.



Variables

- Basadas en la lista de Drummond versión larga.
- Agrupadas en tres tipos:
 - Diseño del estudio.
 - Recolección de los datos.
 - Análisis e interpretación de los resultados.



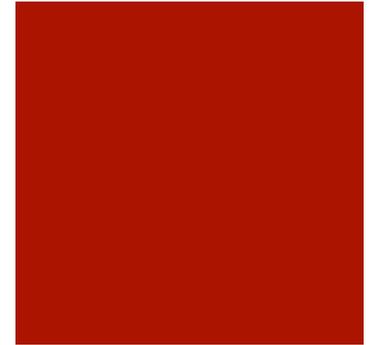
Técnica de recolección

- Los artículos en principio fueron seleccionados acorde al título y al *abstract*.
- Posteriormente fueron leídos exhaustivamente y los que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión fueron tenidos en cuenta para el análisis final.
- Los artículos se dividieron entre los dos autores y posteriormente revisados por el otro.
- Se usó el programa *Systematic Review Data Repository del U.S. Department of Health & Human Services* para la recolección.
 - Protocolo registrado ID # 216.



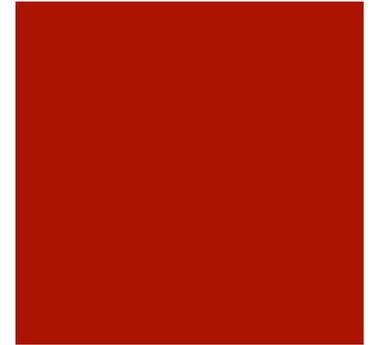
Meta-análisis

- Se realizaría un meta análisis si hubiera 2 o más estudios que al menos cumplan las siguientes características:
 - Misma perspectiva del estudio.
 - Misma vacuna y comparador evaluados.
 - Mismo horizonte de tiempo.
 - Misma tasa de descuento.
 - Misma población a estudio.
 - Mismo numero de dosis de vacunas.
 - Mismo modelo de estudio
 - Numero de la población a estudio originalmente incluida.
 - Resultado económico en mismos términos y que presentan alguna medida de incertidumbre.
 - Análisis de sensibilidad para las variables del estudio.



Meta-análisis

- Tamaño del efecto
 - LYG
 - DALY
 - QALY
- Resultados con media e intervalo de confianza 95%.
- Modelo de efectos aleatorios.
- Heterogeneidad
 - Estadístico Q.
 - I^2 .
- Análisis de sensibilidad.
- Sesgo de publicación  *Funnel plot*
 - Mínimo 10 estudios en el metaanálisis.
 - Diferente tamaño entre los estudios.

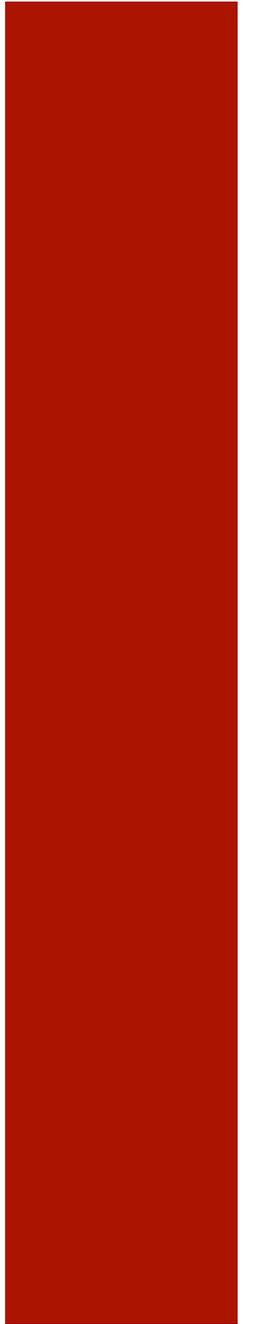


Consideraciones Éticas

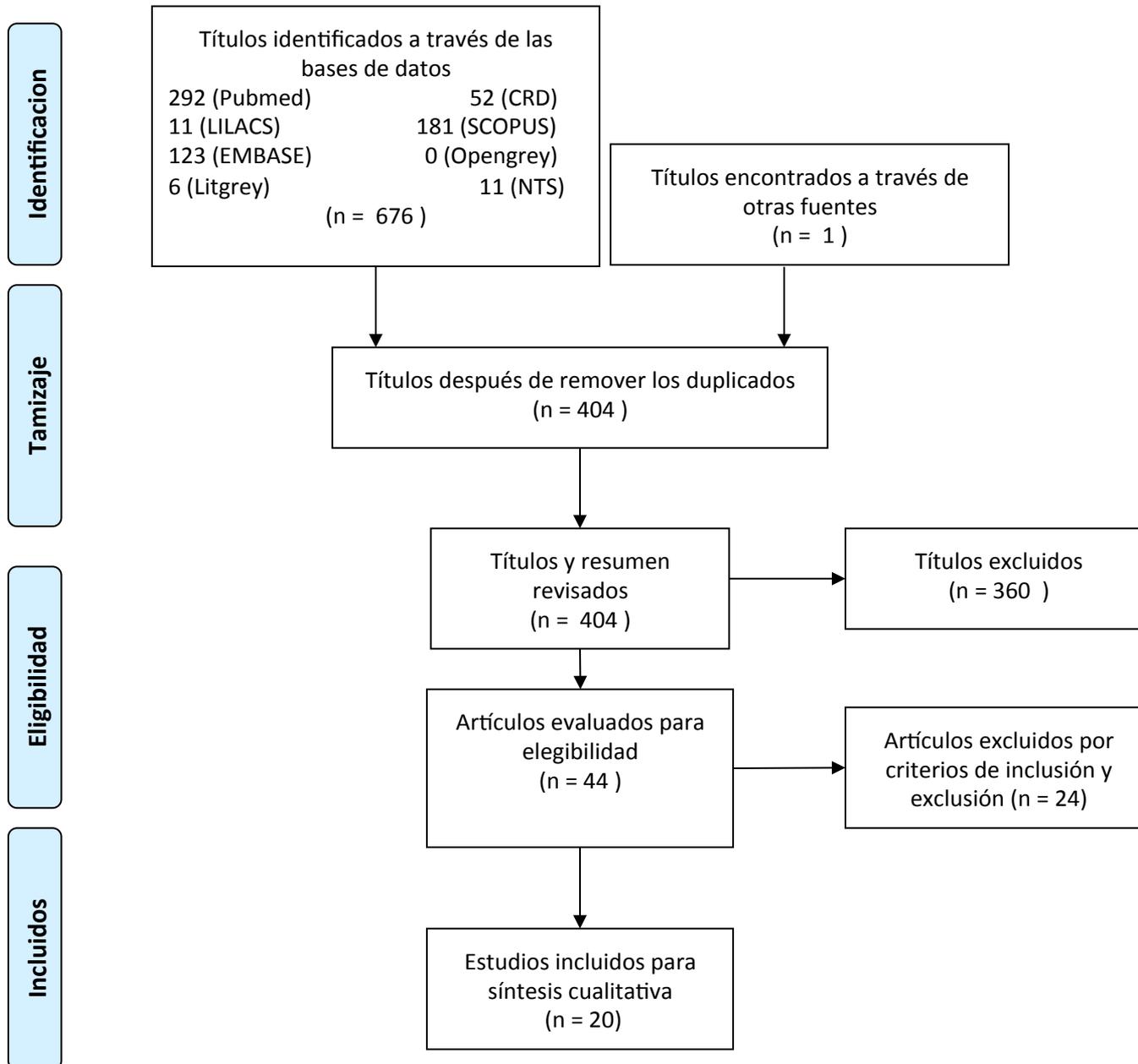


- No se realizarán intervenciones con humanos ni animales por lo que acorde a la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud es un estudio que se considera sin riesgo.
- Beneficencia.
- Análisis correcto de los datos.
- No realizar juicios de valor sobre los artículos analizados.
- No conflicto de intereses por parte de los autores.

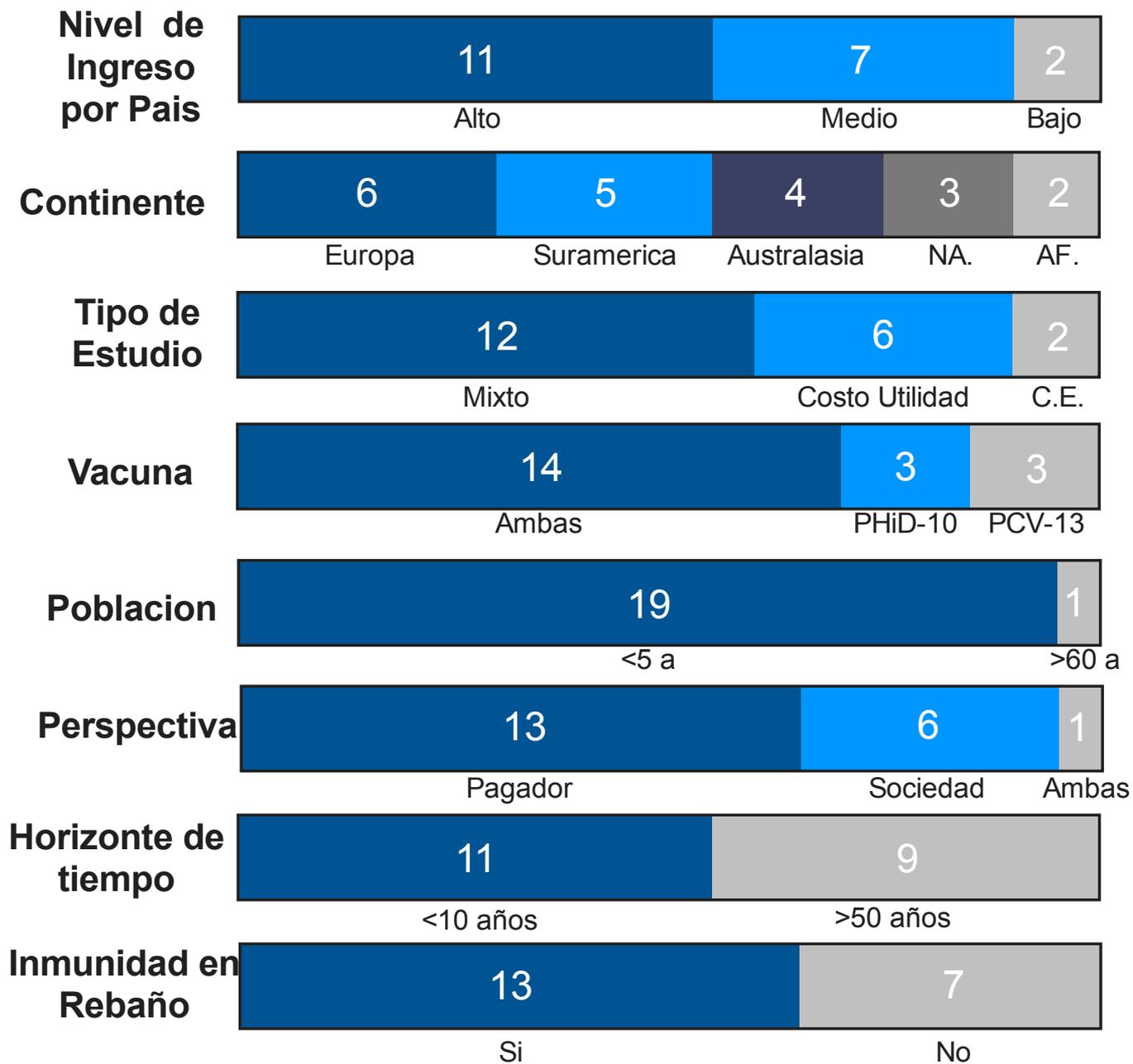
Resultados



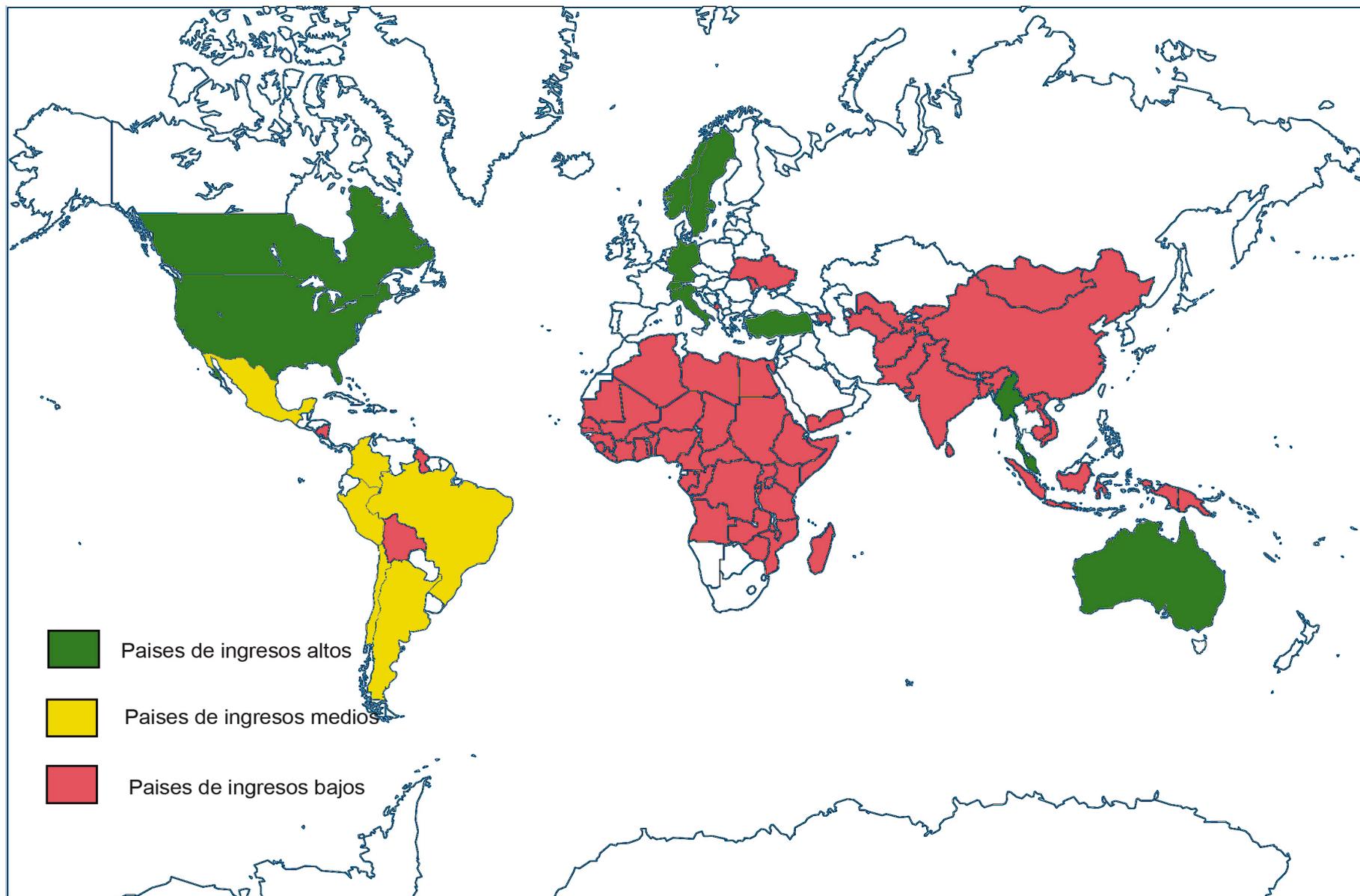
Flujograma Prisma Para La Búsqueda De Los Artículos



Características generales

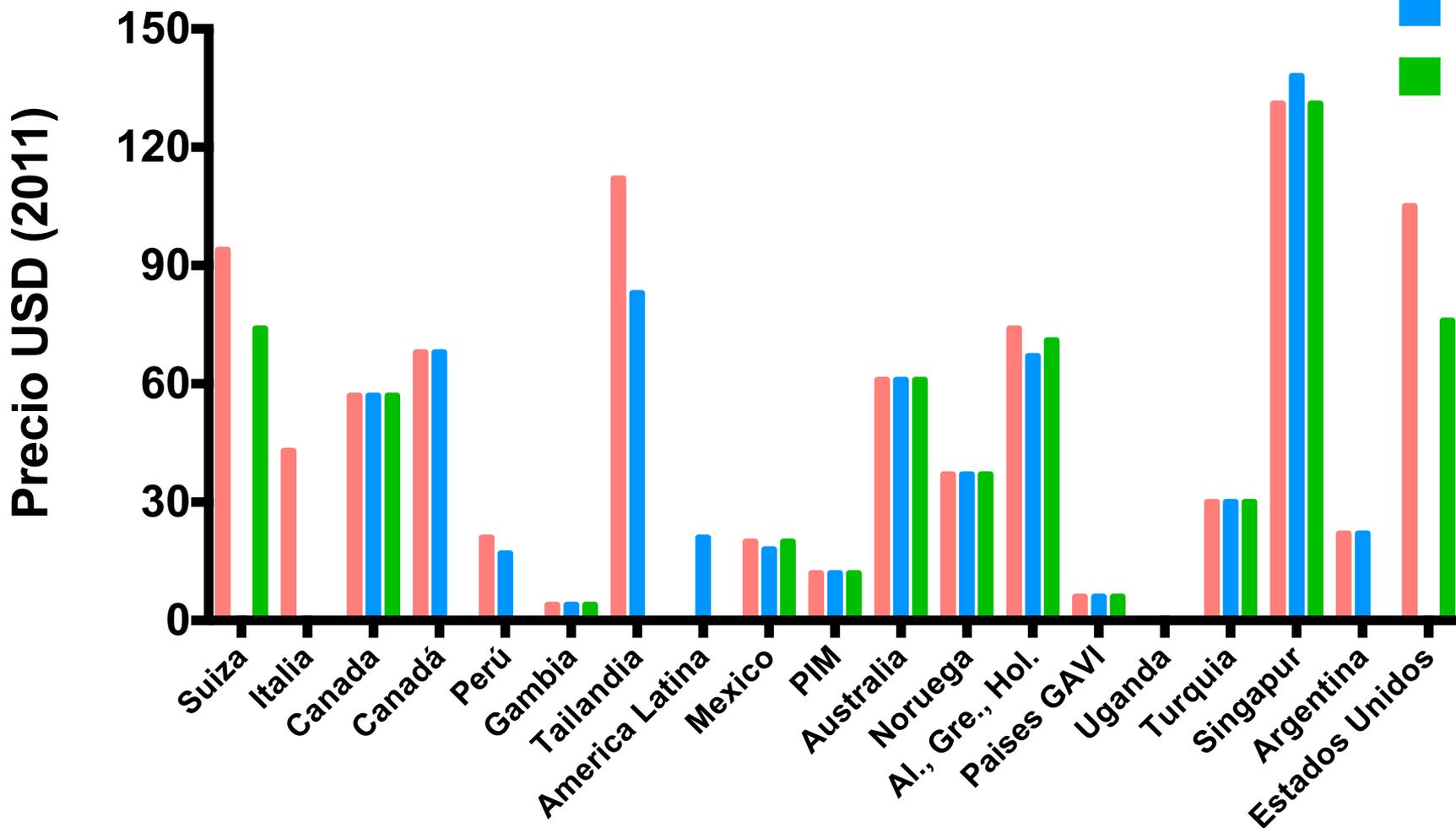


Países incluidos en el estudio

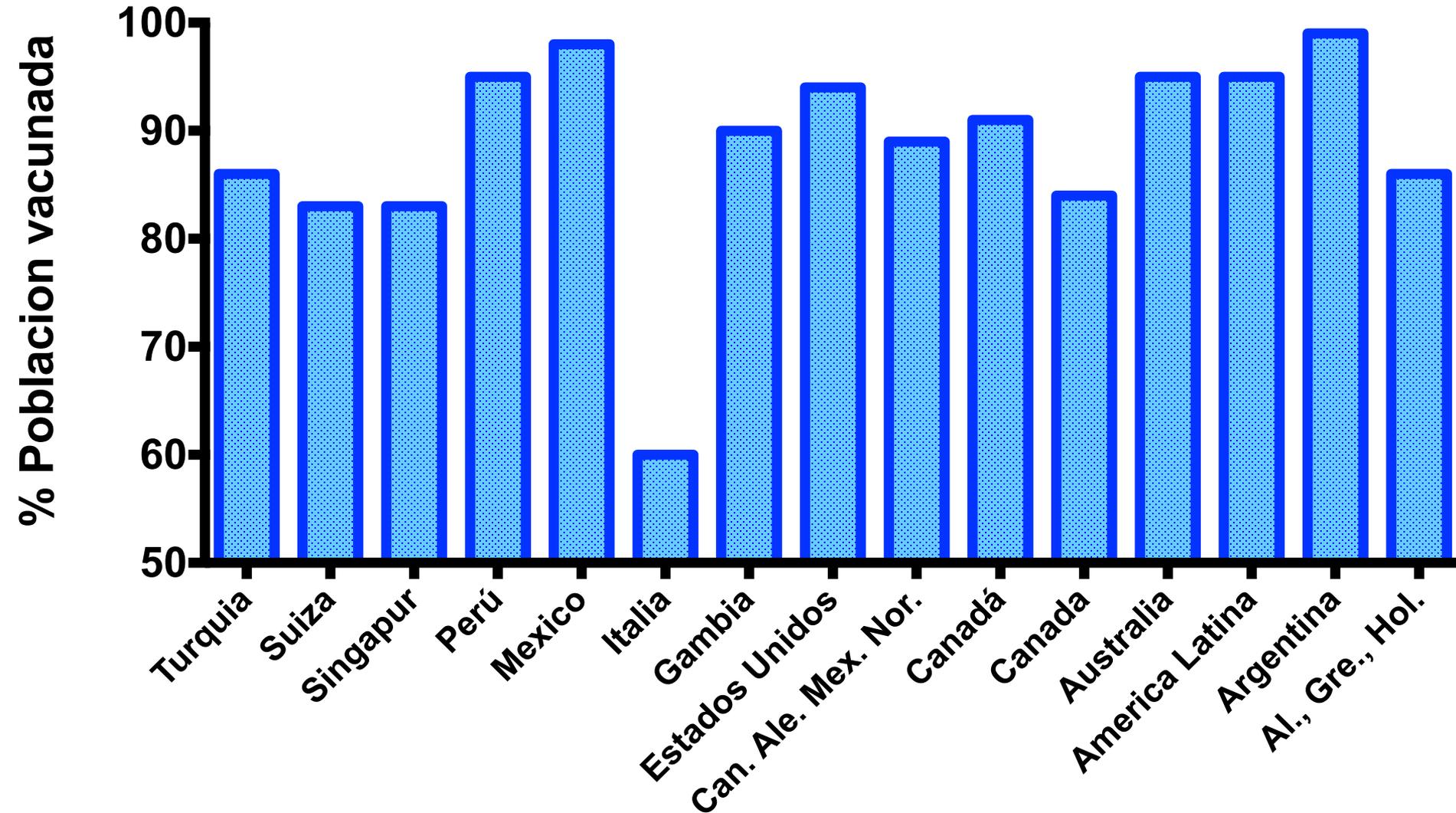


Precio USD (2011) de las Vacunas en los Países Incluidos

- PCV-13
- PHiD-10
- PCV-7

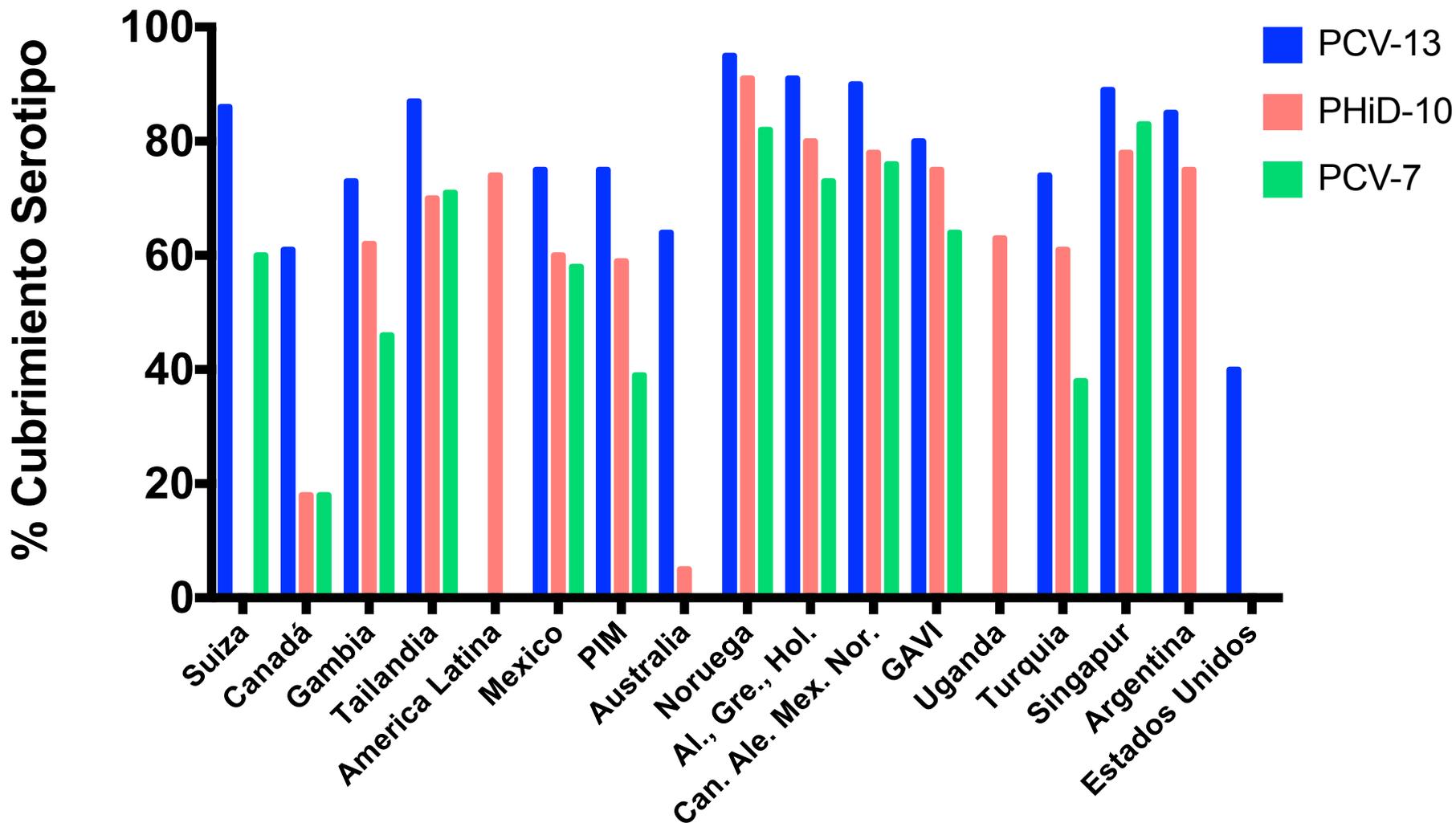


Porcentaje de Vacunación



Italia tiene la menor tasa de vacunación por ser el único estudio en población mayor a 60 años

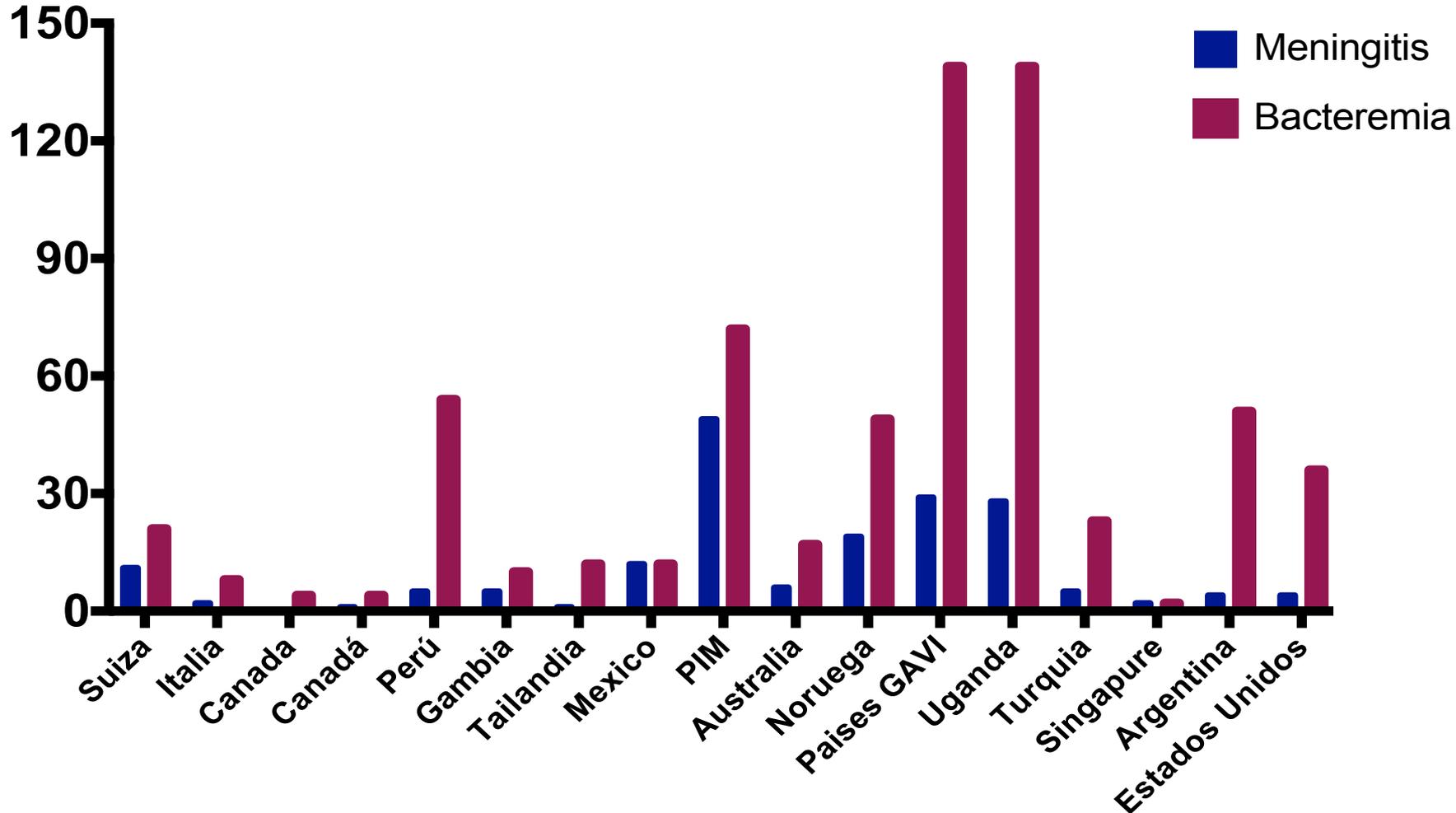
Porcentaje de Cubrimiento de Serotipo Segun el Tipo de Vacuna y Pais



Incidencia Meningitis y Bacteremia por 100,000 habitantes en los Países Incluidos

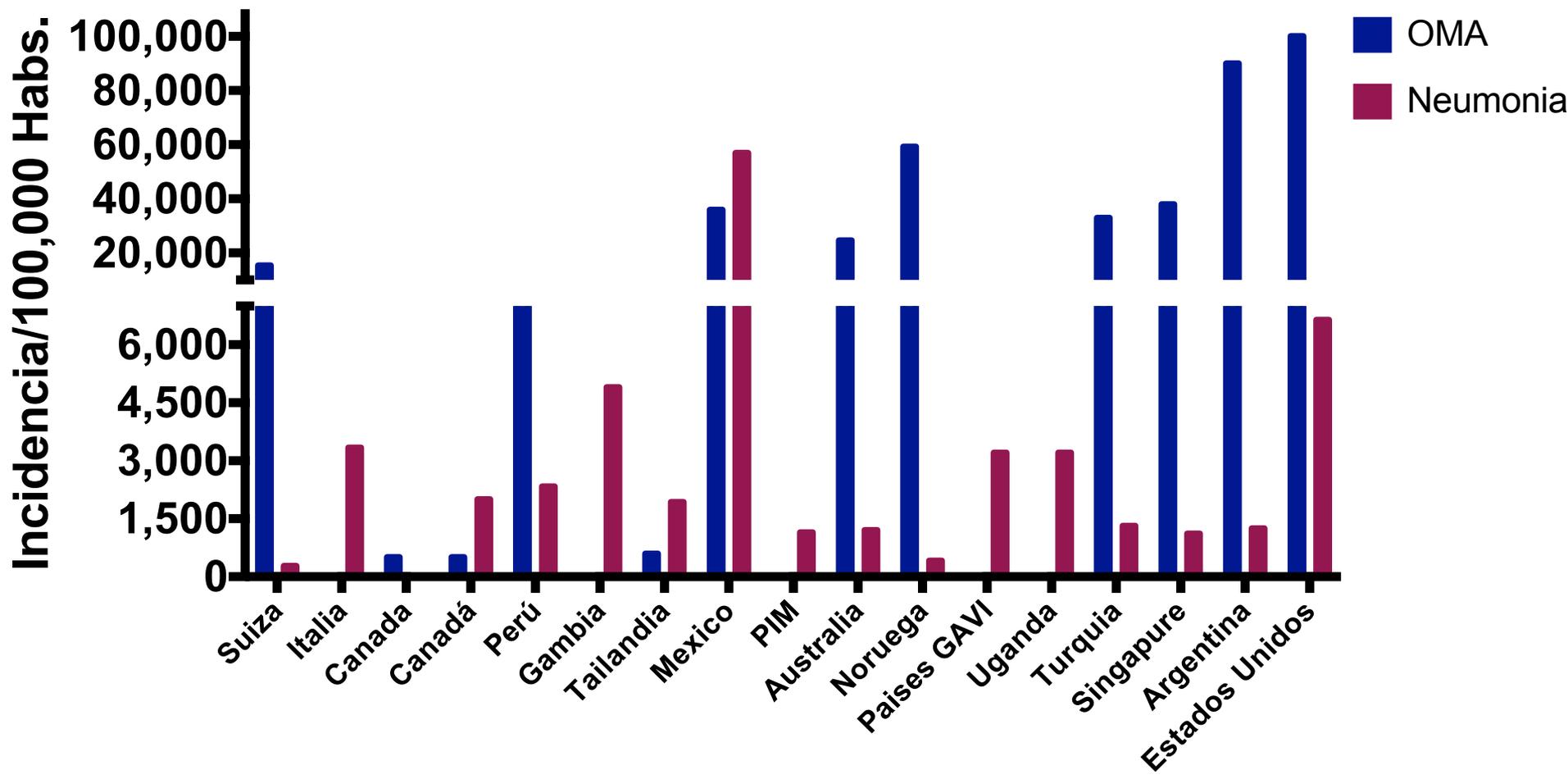


Incidencia/100,000 Habs.

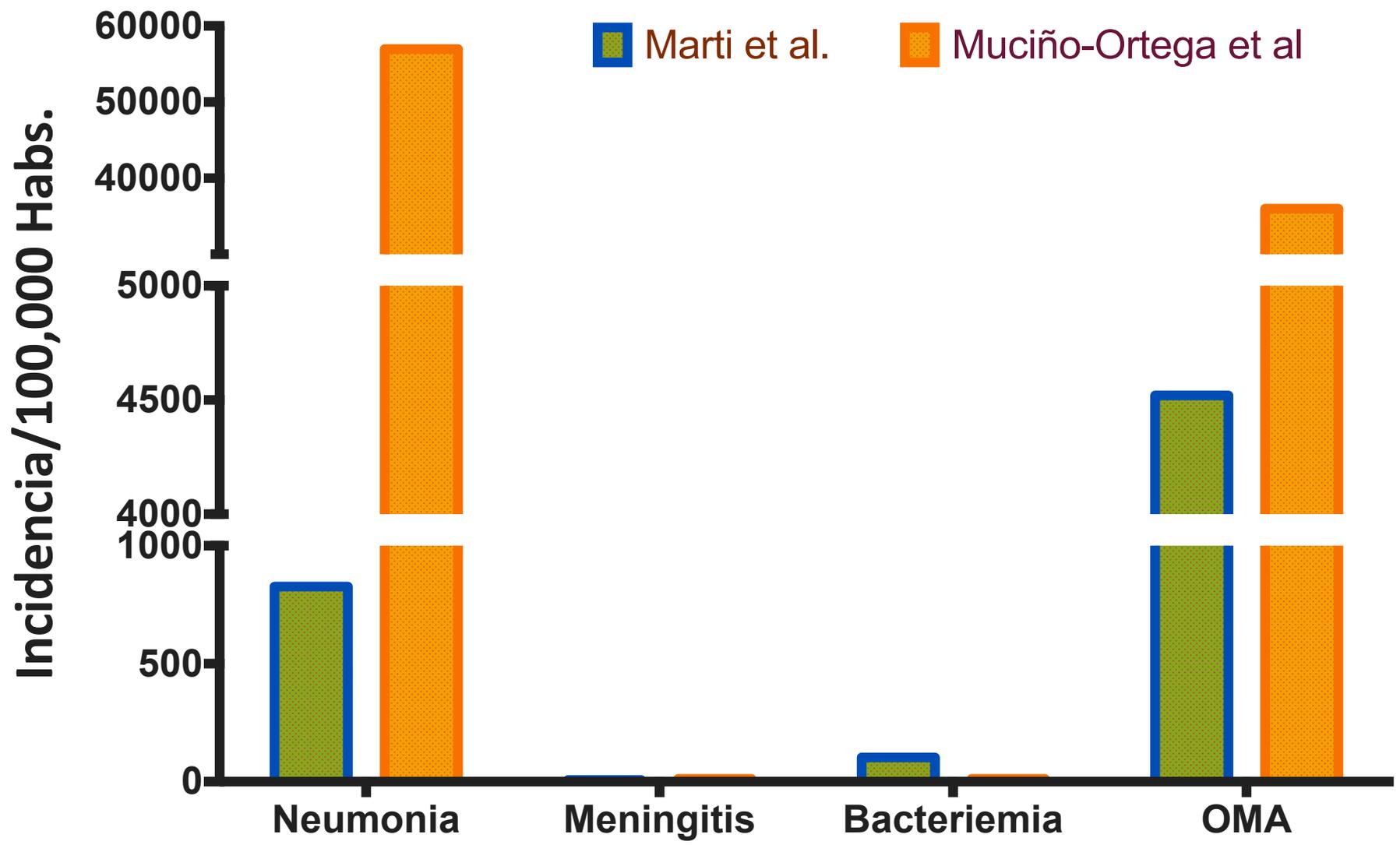




Incidencia OMA y Neumonía por 100,000 habitantes en los Países Incluidos



Variación Datos Epidemiológicos en 2 Estudios Realizados en México



ICER (Incremental Cost Effectiveness Ratio). Segunda generación vs. No vacunar



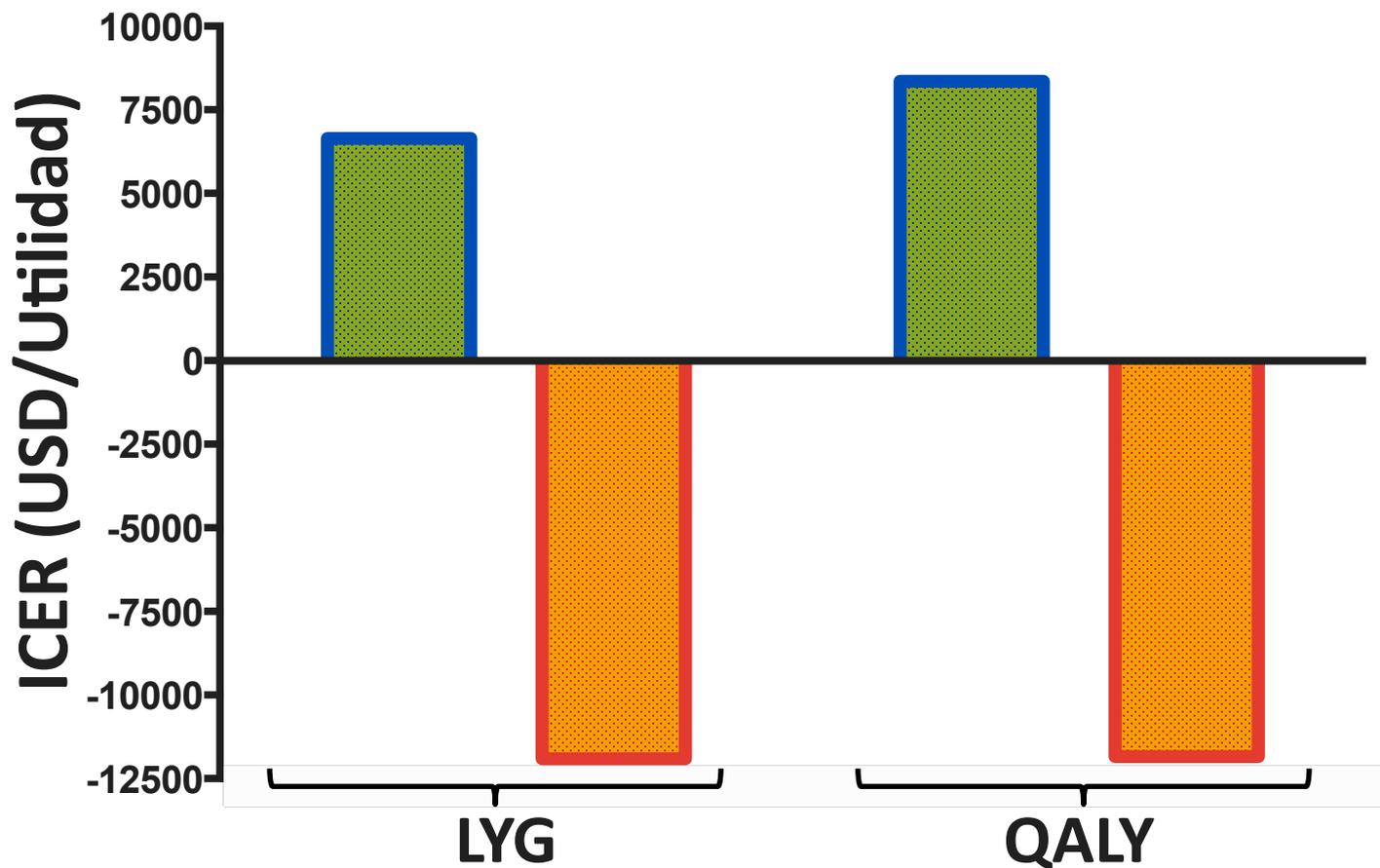
- 91% de los resultados justifican el uso de las vacunas.
- Único país es Tailandia por el alto precio de las vacunas.
 - PHiD-10 82 USD
 - PCV-13 113 USD
- 36% son costo ahorradores.
 - 67% PHiD-10
 - 33% PCV-13

Variación Resultados en 2 Estudios Realizados en Mexico (PHiD-10 vs No Vacunacion)



Marti et al.

Muciño-Ortega et al



ICER (Incremental Cost Effectiveness Ratio). Segunda generación vs. PCV-7



- 100% de los estudios de las nuevas vacunas se justifican respecto a la PCV-7.
- Dos estudios evaluaron PHiD-10 y PCV 13 vs. PCV-7.
 - PHiD-10 fue dominante en ambos.
 - PCV-13 dominante y costo efectiva.
- PCV-13 vs. PHiD-10.
 - 4 estudios
 - 67% es dominante la PCV-13.
 - Restante es dependiente de la inclusión del efecto NHTi para prevención OMA.

Análisis de sensibilidad

- Método determinístico de una sola vía fue el mas frecuente (65%).
- La mayoría de los análisis soportaron los resultados del modelo base.
- Las 3 variables mas sensibles fueron:
 - Efectividad de la vacuna (55%).
 - Neumonía (45%).
 - Otitis Media (30%).

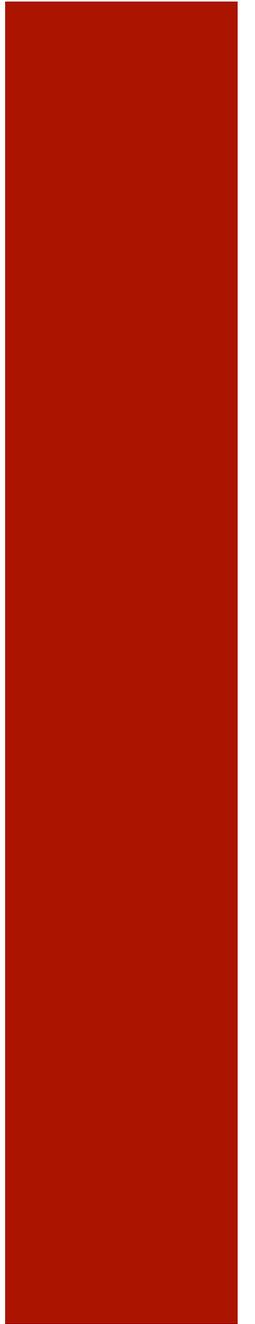


Calidad de los estudios

- Puntaje de la escala de Drummond.
 - No hay consenso sobre que es aceptable o no.
 - Media 86% (76% y 100%).
 - Justificación tasa de descuento
 - Cambios en la productividad.
- Limitaciones
 - Fuentes sobre efectividad de la vacuna.
 - Fuentes sobre el comportamiento de la bacteria y las enfermedades.
 - Fuente de sesgo.



Discusión



Heterogeneidad de los estudios

- No hay consenso para la elaboración de este tipo de estudios.
- Resultados llegan a ser contradictorios en países.
- La OMS ha intentando solucionar este problema con la publicación de guías pero siguen siendo muy generales.
 - Herramienta ProVAC en América Latina puede ayudar a mejorar la homogeneidad en este continente.
- Se necesita guías con mayor estrechez y metodología específica para determinar costos.

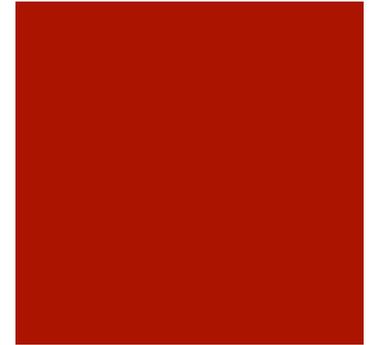


Geografía

- El 67% de la enfermedad ocurre en África y el sudeste Asiático, mientras el 20% de los estudios con esta ubicación.
- La carga de la enfermedad no corresponde con el lugar en que se hicieron los estudios.
- Las casas farmacéuticas solo patrocinaron estudios en Europa, América y Australia.

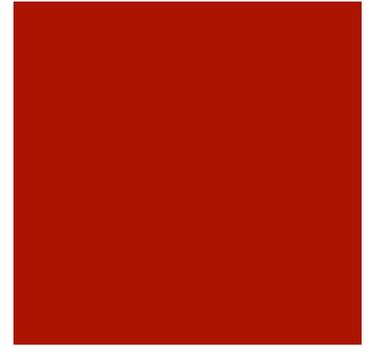
Varios

- El uso de la perspectiva de la sociedad es ampliamente recomendado pero la mayoría de estudios usaron la del pagador.
- Poca financiación por parte de fondos públicos pero alta por parte de la industria farmacéutica.
- La alianza GAVI financio 2 estudios.

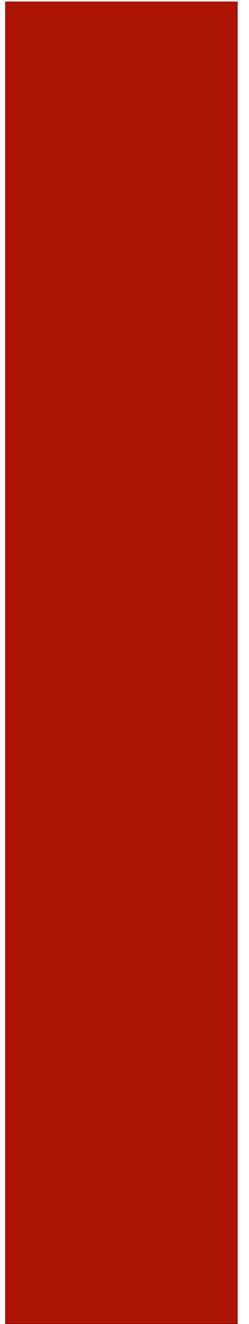


Sesgos

- Falta información respecto al comportamiento real de las dos nuevas vacunas.
- Falta información respecto al precio de las vacunas.
- Calidad de los datos epidemiológicos.
- Fuentes de financiación.
- Limitación con intervención actual.



Preguntas



Bibliografía

- Ayieko, P., Griffiths, U. K., Ndiritu, M., Moisi, J., Mugoya, I. K., Kamau, T., ... Scott, J. A. G. (2013). Assessment of health benefits and cost-effectiveness of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in Kenyan children. *PLoS One*, 8(6), e67324. doi:10.1371/journal.pone.0067324
- Carr, J. (2005). 264. Retrieved June 05, 2014, from <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp>
- Castañeda-Orjuela, C., Alvis-Guzmán, N., Velandia-González, M., & De la Hoz-Restrepo, F. (2012). Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines of 7, 10, and 13 valences in Colombian children. *Vaccine*, 30(11), 1936–43. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.01.031
- Constenla, D. (2007). Evaluating the costs of pneumococcal disease in selected Latin American countries. *Revista Panamericana de Salud Pública = Pan American Journal of Public Health*, 22(4), 268–78. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18078589>
- IVAC. (2013). Vaccines Work. *Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health*. Retrieved June 05, 2014, from <http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/resources/vaccine-cost-effectiveness.html>
- McGhan, W. (2010). Introduction to pharmacoeconomics. In R. J. G. Arnold (Ed.), *Pharmacoeconomics from theory to practice* (pp. 1–16). Boca Raton, Florida: CRC Press.
- 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* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009 Sep 12 [cited 2013 Aug 27];374(9693):893–902. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19748398>
- Parra, E. L., Ramos, V., Sanabria, O., & Moreno, J. (2014). Serotype and Genotype Distribution among Invasive *Streptococcus pneumoniae* Isolates in Colombia, 2005-2010. *PLoS One*, 9(1), e84993. doi:10.1371/journal.pone.0084993
- Rosselli, D., & Rueda, J.-D. (2012). Burden of pneumococcal infection in adults in Colombia. *Journal of Infection and Public Health*, 5(5), 354–9. doi:10.1016/j.jiph.2012.04.003
- Strutton, D. R., Farkouh, R. a, Earnshaw, S. R., Hwang, S., Theidel, U., Kontodimas, S., ... Papanicolaou, S. (2012). Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: Germany, Greece, and The Netherlands. *The Journal of Infection*, 64(1), 54–67. doi:10.1016/j.jinf.2011.10.015