

## LA VACUNACIÓN ANTI-NEUMOCÓCICA CON LA VACUNA CONJUGADA 13-VALENTE EN POBLACIÓN INMUNOCOMPETENTE DE 65 AÑOS: ANALISIS DEL IMPACTO PRESUPUESTARIO EN ESPAÑA APLICANDO UN MODELO DE TRANSMISIÓN DINÁMICA

Reyes Lorente Antoñanzas (1), Juan Luis Varona Malumbres (2), Fernando Antoñanzas Villar (1) y Javier Rejas Gutiérrez (3).

(1) Departamento de Economía y Empresa, Universidad de La Rioja, Logroño.

(2) Departamento de Matemáticas y Computación. Universidad de La Rioja, Logroño.

(3) Departamento de Investigación de Resultados en Salud y Farmacoeconomía. Pfizer SLU. Alcobendas. Madrid.

**Conflicto de intereses:** Estudio realizado con una ayuda a la investigación de Pfizer, SLU. Javier Rejas es empleado de Pfizer SLU. Los otros autores declaran no tener conflicto de interés relacionado con este

### RESUMEN

**Fundamentos:** Las infecciones causadas por el *Streptococcus pneumoniae* en el adulto tienen repercusiones importantes en la salud. El objetivo fue analizar el impacto económico y sanitario en 5 años de la vacunación de la cohorte española de 65 años inmunocompetente con la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente.

**Métodos:** Mediante un modelo de transmisión dinámica basado en ecuaciones diferenciales se analizó la carga de la enfermedad neumocócica (EN) en sujetos de 65 años en 5 años, siendo vacunada anualmente el 36,5% de la cohorte. Se aplicó la eficacia de la vacuna del 52,5% observada en el estudio CAPITA en pacientes de 65 años inmunocompetentes, cobertura de serotipos vacunales del 63,4% (estudio CAPA), incidencia de infección neumocócica de 162,2/100.000 casos año (CMBD 2010-2013) y proporción de vacunados previamente al arranque del modelo del 0,99%. La perspectiva fue la del Sistema Nacional de Salud (SNS). Costes de casos de EN según CMBD y precio de venta de laboratorio de la vacuna conjugada.

**Resultados:** En 5 años la vacunación con vacuna conjugada 13-valente espera evitar 10.360 casos de EN (7.411 hospitalizaciones por neumonías) y 699 muertes (14.736 años de vida ganados -AVG-), en una cohorte de 65 a 69 años de edad. El coste de vacunación esperado de 36,5 millones de euros se compensaría completamente por la reducción de 41,5 millones de costes médicos evitados, con un ahorro neto acumulado de 3,8 millones de euros a precios constantes (4,9 a precios corrientes).

**Conclusión:** La vacunación con vacuna conjugada 13-valente en adultos de 65 años inmunocompetentes resulta eficiente para el Sistema Nacional de Salud, reduciendo la carga de enfermedad y evitando un número importante de muertes.

**Palabras clave:** Vacunas neumocócicas. Vacuna conjugada. Gasto sanitario. Coste de la enfermedad. Adultos. España.

### Correspondencia

Fernando Antoñanzas Villar  
Departamento de Economía Aplicada  
Universidad de La Rioja  
La Cigüeña, 60  
26004 Logroño  
fernando.antonanzas@unirioja.es

### ABSTRACT

#### A Dynamic Model to Estimate the Budget Impact of a Pneumococcal Vaccination Program in a 65 Year-old immunocompetent Spanish Cohort with 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine

**Background:** Infections caused by *Streptococcus pneumoniae* in adults have important health consequences. To estimate the 5-year clinical and economic impact of a pneumococcal vaccination program on immunocompetent population aged 65-year-old in Spain.

**Methods:** A 5 year dynamic model based on differential equations was built for the conceptualization of the burden of pneumococcal disease (PD) on a 65 year-old cohort. A 36.5% of the cohort was vaccinated with an expected efficacy rate of 52.5% as observed in the CAPITA study. The serotype vaccination coverage used was 63.4% (CAPA study), the incidence of pneumococcal disease was 162.2 per 100,000 cases per year (CMBD 2010-2013) and a rate of vaccinated subjects previously from the start of the model of 0.99%. The study used the perspective of The National Health System, and included the costs associated to PD and the conjugate vaccine laboratory selling price.

**Results:** In a 5 years-period, the vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine is expected to avoid 10,360 cases of pneumococcal disease (7,411 in-patient pneumonias) and 699 deaths (14,736 Life Years Gained) in the 65 year old cohort. Vaccination costs of 36.5 million euros would be completely offset by medical cost reduction of 41.5 million euros, yielding to a net saving of 3.8 million constant euros (4.9 million undiscounted).

**Conclusion:** PCV13 vaccination targeting the cohort of 65 year-old immunocompetent Spanish adults is expected to result in net savings for the National Health System, while decreasing disease burden and averting a substantial number of related deaths.

**Keywords:** Pneumococcal vaccines. Conjugate vaccine. Health expenditure. Burden of illness. Adults. Spain.

Cita sugerida: Lorente Antoñanzas R, Varona Malumbres JL, Antoñanzas Villar F, Rejas Gutiérrez J. La vacunación anti-neumocócica con la vacuna conjugada 13-valente en población inmunocompetente de 65 años: análisis del impacto presupuestario aplicando un modelo de transmisión dinámica en España. Rev Esp Salud Pública. 2016;Vol. 90: 18 de enero: e1-e12.

## INTRODUCCIÓN

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

La prevención de esta infección en personas adultas mediante la vacunación comenzó hace años mediante una vacuna polisacárida 23-valente, cuya recomendación para algunos grupos de riesgo y la de población mayor de 65 años<sup>5-7</sup>. Esta vacuna tiene, sin embargo, una efectividad limitada<sup>8</sup>. Actualmente, se dispone de una formulación conjugada 13-valente que ha demostrado tanto efectividad pediátrica como eficacia en personas adultas<sup>9,10</sup>.

Las posibilidades de inmunización con éxito de la población mayor de 65 y más años, así como la correspondiente a grupos de riesgo, requieren importantes partidas presupuestarias en contextos de fuertes restricciones del gasto público, por lo que un análisis de la eficiencia de tales actuaciones permite adoptar esas políticas con una información adicional que garantice el buen empleo de los recursos públicos. En este contexto, ya en 2013 se publicó un trabajo sobre esta materia aplicado al entorno sanitario español<sup>2</sup>. Sin embargo, actualmente se dispone de nueva información de varios parámetros del modelo que matizan mejor los datos de partida de aquel estudio, por lo que se ha creído conveniente llevar a cabo un nuevo ejercicio basado en el modelo dinámico desarrollado en aquel momento, pero aplicando los nuevos datos relacionados con el entorno del neumococo<sup>9-12</sup>. Entre la información adicional, el modelo incorpora la eficacia de la vacuna en población adulta que antes se infería de la observada en niños, así como datos epidemiológicos actuales relativos a incidencia de infección neumocócica, coberturas vacunales y sobre serotipos vacunales neumocócicos en España. La eficacia de la vacuna conjugada

13-valente en personas adultas se basa en los resultados obtenidos en un ensayo a gran escala, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo: *Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults* (CAPiTA) realizado en los Países Bajos y que evaluó la eficacia clínica frente a la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y neumonía neumocócica (NN) causadas por los serotipos vacunales<sup>10</sup>.

En los programas de vacunación preventiva de enfermedades contagiosas resulta relevante considerar el efecto indirecto de la vacunación (efecto rebaño) que supone considerar el beneficio adicional de evitar nuevos contagios en personas no vacunadas. En el modelo desarrollado se integró el beneficio directo en las personas vacunadas y el indirecto por ese ‘efecto rebaño’ considerado.

El objetivo fue mostrar los resultados de la evaluación económica de la vacunación anti-neumocócica con la vacuna conjugada 13-valente en la población española de 65 años inmunocompetente.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño del modelo.** El modelo parte de una cadena de contagio susceptible → infectivo → susceptible que se adapta correctamente al comportamiento epidémico de los contagios neumocócicos<sup>2,13,14</sup>. De este modo, la población queda dividida en individuos susceptibles (quienes están en condiciones de ser contagiados) y los infectivos (aquellos que infectan o pueden infectarles). Además, si se lleva a cabo la vacunación, el grupo de susceptibles se verá reducido anualmente según el número de individuos vacunados a los que les haya hecho efecto la vacuna (vacunados eficazmente). De ahí, que el efecto directo será sobre los ‘vacunados eficazmente’ y el indirecto sobre los nuevos susceptibles y los infectivos, por la reducción de contagios.

Los métodos para desarrollar modelos de simulación son diversos (árbol de decisión, cadenas de Markov, simulación con eventos discretos, ecuaciones diferenciales o en di-

ferencia y otros basados en agentes)<sup>13-15</sup>. La opción metodológica más adecuada es la utilización de ecuaciones diferenciales o ecuaciones en diferencias finitas cuando se pretende trabajar con un modelo que abarca eventos recurrentes, interacción entre individuos (considerar el ‘efecto rebaño’), sin discriminar por la heterogeneidad de cada individuo (sino por grupos), con una subdivisión del horizonte temporal que haga que el desarrollo del modelo adopte un tamaño grande (el modelo conceptual presentado sobre contagio del neumococo requiere un tratamiento a intervalos de tiempo muy reducidos) y el tiempo asumido entre esos cambios de estados (susceptible, infectivo) es constante.

Dado que la rapidez de contagio del neumococo es asimilable a una distribución continua, el modelo epidemiológico de transmisión de la enfermedad se basó en un sistema de dos ecuaciones diferenciales, ya citado previamente<sup>2,13</sup>, donde S son los sujetos susceptibles, I los infectados, V indica el número de personas que se han vacunado eficazmente en cada momento del tiempo y t es la variable del tiempo. Además, los parámetros beta y gamma muestran los coeficientes de la transmisión y de la recuperación natural, respectivamente, cuyos valores corresponden a los obtenidos en el estudio previo<sup>2</sup>. La representación matemática del modelo fue la siguiente:

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

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

**Parámetros y asunciones del modelo.** Los parámetros y supuestos del modelo (tamaño de la población, cobertura vacunal, cobertura de serotipos vacunales, efecto de los sujetos cubiertos previamente por la vacuna, proporción de sujetos hospitalizados con neumonías y proporción de las causadas por neumococo, eficacia de la vacuna e incidencia de la infección neumocócica) se muestran en la **tabla 1**<sup>10,12,16-18</sup>. El horizonte temporal del modelo fue de 5 años y asumió que cada año se vacuna una proporción de las personas que cumplen 65 años, medida que se aplica durante cinco

años. A fin de visualizar mejor la repercusión sanitaria de un programa de esta naturaleza, se partió de que los sujetos vacunados previamente a su potencial implantación eran cero.

Mediante el modelo de ecuaciones diferenciales, se estimó el número de contagios esperados durante el período de 5 años y los casos evitados como resultado de aplicar la vacunación con la vacuna conjugada 13-valente, en base a su eficacia en adultos, **tabla 1**<sup>10</sup>, y a la cobertura de serotipos esperados en los contagios cubiertos por esta vacuna<sup>11</sup>. Una vez computados los casos evitados, el modelo calculó el impacto económico (anual y acumulado en 5 años) como diferencia entre el coste del esfuerzo de vacunación (número de individuos a vacunar por el coste individual de la vacuna) y el coste de los casos evitados de EN según su valor económico.

La incidencia de los casos de EN que requiere hospitalización se elaboró a partir de la información incluida en Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD)<sup>18</sup> de los años 2010 a 2013, definiéndose un modelo de regresión con ajuste potencial [ $y=182,44 t-0,073$ ;  $R^2=0,890$ , donde t mide el tiempo en años enteros] para proyectar la incidencia de casos de EN esperada en el año 2014, año base para la modelización del impacto presupuestario durante el período de 2015 a 2019 que realizó el modelo. Las **tablas 1 y 3** muestran los supuestos y cálculos utilizados para elaborar la incidencia de la EN. La incidencia de neumonía neumocócica (NN) ambulatoria se dedujo a partir de la razón neumonía ambulatoria/hospitalizada (0,305) observada en un estudio llevado a cabo en Badalona, Barcelona<sup>12</sup>. El efecto indirecto se estimó para EN, tanto enfermedad invasiva como no invasiva, de forma global a partir de la reducción de la incidencia de EN observada en CMBD de los años 2010 a 2013<sup>18</sup>, mediante la elaboración de un modelo de regresión con ajuste potencial en el período de modelización de 2015 a 2019 [ $y=436,76*(\text{tiempo en años enteros})-0,028$ ;  $R^2=0,914$ ]. Esta aproximación fue realizada previamente<sup>19</sup>.

**Tabla 1**  
**Parámetros y supuestos del modelo**

Parámetro	Asunción	Fuente
Cohorte poblacional de 65 años en 5 años desde 2015 a 2019	2.460.034, incluyendo reducciones por mortalidad según INE (8,99/1000_año)	INE 2014. Censo poblacional <sup>17</sup>
Cobertura de la vacunación	36,5%, que se corresponde con la proporción de individuos de 65 años que en la Encuesta Nacional de Salud Española (ENSE) de 2011/2012 manifiestan haberse vacunado de la gripe, utilizado aquí como proxy de la vacunación anti-neumocócica que se haría conjuntamente	ENSE 2011/2012 <sup>16</sup>
Eficacia vacuna conjugada 13-valente en adultos de 65 años	Eficacia observada en el rango de edad de 65 a 75 años en el estudio CAPITA; 52,54%	Estudio CAPITA, Bonten MJM y cols., 2015 <sup>10</sup>
Proporción de NN que conllevan hospitalización	82/107 (76,64%)	Estudio Badalona, Sicras-Mainar A y cols., 2012 <sup>12</sup>
Incidencia de infección neumocócica proyectada al año 2014 mediante análisis de regresión con ajuste potencial ( $y=182,44*(\text{tiempo en años enteros})-0,073$ ; $R^2=0,890$ )	31,0%	Elaboración a partir del CMBD 2010 a 2013 del MSSSI para los códigos CIE-9 320.1, 481, 482, 486, 510 y 790.7 (Ref.18). La incidencia de los códigos 482, 486, 510 y 790.7 ajustados para etiología por neumococo por factor de corrección de 0,310 y 0,494 observados en estudios CAPA y Badalona <sup>11 y 12</sup>
% de NAC causadas por neumococo	162,23 casos/100.000 personas_año	Estudio CAPA. Menéndez R y cols. 2015 <sup>11</sup>
Razón de NN ambulatoria/hospitalizada	0,305	Estudio Badalona, Sicras-Mainar A y cols., 2012 <sup>12</sup>
Cobertura de serotipos vacunales para vacuna conjugada 13-valente	63,36%	Estudio CAPA. Menéndez R y cols. 2015 <sup>11</sup>
Proporción de vacunados previamente al inicio del horizonte temporal	0,99% anual	Estimación a partir de la reducción de la incidencia de EN observada en CMBD de los años 2010 a 2013 <sup>18</sup> y elaboración de un modelo de regresión con ajuste potencial en el periodo de modelización de 2015 a 2019 [ $y=436,76*(\text{tiempo en años enteros})-0,028$ ; $R^2=0,914$ ].
Tasas de letalidad atribuidas a las enfermedades por infección neumocócica	7,90% para NN hospitalizada y empiema; 0% NN ambulatoria; 13,9% para bacteriemia y NN bacteriémica, y 42,0% para meningitis.	Gil-Prieto y cols. <sup>3</sup> , estudio Badalona <sup>12</sup> y Estadísticas de defunciones según causa y edad. <sup>21</sup>

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014. MSSSI: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, INE=Instituto Nacional de Estadística. NAC=Neumonía adquirida en la Comunidad. NN=Neumonía neumocócica.

**Costes en el modelo.** La perspectiva elegida para el modelo fue la del Sistema Nacional de Salud (SNS). El coste de la vacuna financiado correspondió al precio unitario del envase clínico de 10 unidades después de aplicar una deducción de -7,5% según Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo<sup>20</sup>, y correspondió a 40,70 € por unidad. No se tuvieron en cuenta los costes de su administración, por poder llevarse a cabo de forma simultánea a la vacuna antigripal. Los costes de hospitalización de las diferentes enfermedades asociadas con la EN para población general –no perteneciente a grupos de riesgo–, según la clasificación

de CIE-9<sup>18</sup> y para el grupo de 65 a 69 años de edad, correspondieron al promedio observado en el CMBD de los años 2010 a 2013, ambos inclusive<sup>18</sup>, detallados en la **tabla 2**. Con respecto a los costes del tratamiento de la neumonía ambulatoria, se asumieron los observados para la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) de origen neumocócico y de carácter ambulatorio del estudio de Badalona que correspondieron a 485€ por caso<sup>12</sup>.

**Análisis en el escenario base.** A partir de los datos del modelo se calcularon los contagios evitados y la distribución de las distintas formas de presentación de la EN evitada, lo que

**Tabla 2**  
**Costes de hospitalización en población de 65-69 años usados en el modelo**

Enfermedad	código CIE-9	Costes (€) <sup>1</sup>
Neumonía neumocócica	481	4,815
Neumonía por otras bacterias	482	6,491
Neumonía por organismos sin especificar	486	4,119
Bacteriemia	790.7	5,472
Empiema	510	5,842
Meningitis neumocócica	320.1	13,951

<sup>1</sup> Corresponden a costes promedios de los años 2010 a 2013 observados en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) (Ref. 18).

**Tabla 3**  
**Tasas de incidencia de enfermedad neumocócica (casos/100.000 personas\_año) en población de 65-69 años utilizadas en el modelo**

Enfermedad (código CIE-9)	2010	2011	2012	2013	2014 <sup>e1</sup>
Neumonía neumocócica (481)	47,40	36,78	26,16	29,79	29,06
Neumonía por otras bacterias (482)	30,66	29,43	29,14	27,86	27,18
Neumonía por organismos sin especificar (486)	190,37	212,11	214,65	211,09	205,95
Bacteriemia (790.7)	13,41	13,39	14,41	16,57	16,17
Empiema (510)	5,11	6,72	6,60	5,84	5,70
Meningitis neumocócica (320.1)	2,06	1,71	1,83	1,20	1,17
Neumonía neumocócica ambulatoria <sup>2</sup>	83,21	86,28	83,68	83,31	81,28
Enfermedad neumocócica global(e) <sup>3</sup>	181,55	176,90	164,34	166,28	162,23

e=estimación; <sup>1</sup>Proyección (análisis de tendencias con ajuste exponencial ( $y=436,76*(\text{tiempo en años enteros})^{-0,028}$ ;  $R^2=0,914$ ) a partir de los años 2010 a 2013. Fuente: Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) (Ref. 18); <sup>2</sup>Elaboración a partir de la razón neumonía ambulatoria/hospitalizada (0,305) observada en el estudio de Badalona<sup>12</sup>; <sup>3</sup>Elaboración a partir del CMBD, con incidencia de los códigos 482, 486, 510 y 790.7 ajustados para etiología por neumococo por factor de corrección de 0,310 (códigos 482, 790,7 y 510) y 0,494 (código 486) observados en estudios CAPA y Badalona<sup>11,12</sup>.

permitió derivar el número de muertes potenciales evitadas al aplicar las tasas de fatalidad (letalidad) correspondientes observadas en la literatura científica<sup>3,12,21</sup> y que se incluyen en la **tabla 1**. Con el número de muertes evitadas en la cohorte de 65 a 69 años se calculó el número de año de vida ganado (AVG) como resultado del coste específico de la NN hospitalizada vacunación y derivados de aplicar directamente la esperanza de vida a esa edad de la población española según proyección del Instituto Nacional de Estadística que en el año 2013 era de 21,09 años en promedio ponderado de ambos géneros en esa cohorte<sup>22</sup>.

Los resultados acumulados a 5 años de impacto presupuestario en valores monetarios se descontaron al 3% en el escenario base, aunque en cada año se presentaron también sin descontar<sup>23</sup>.

**Análisis de sensibilidad.** Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad univariantes modificando los valores de los parámetros del modelo que aportaron incertidumbre en los resultados. Dado que se buscó presentar rangos plausibles para cada uno de los parámetros relevantes, los distintos escenarios correspondieron a las siguientes modificaciones:

- La cobertura de la vacunación del 10% al 56,2% alcanzado en la última campaña antigripal en mayores de 65 años<sup>24</sup>, que incluye el 38% observado en mayores de 64 años que recibieron vacunación con la vacuna polisacárida antineumocócica 23-valente en la Comunidad de Madrid en el periodo 2008-2010<sup>25</sup>.

- El porcentaje de sujetos ya vacunados del 0% (no efecto indirecto previo) al 2,13% anual observado en el periodo 2010 a 2014, previo al momento de modelización e inme-

diatamente posterior a la introducción en España de la vacuna conjugada 13-valente (elaboración propia a partir del CMBD)<sup>18</sup>.

- La eficacia de la vacuna conjugada 13-valente en  $\pm 25\%$  de la observada en el ensayo CAPITA, incluyendo la eficacia observada en el análisis por intención de tratar de ese estudio (44,44%)<sup>10</sup>.

- La tasa de incidencia de EN estimada a partir del modelo de regresión con ajuste exponencial en  $\pm 10\%$ .

- La cobertura de serotipos vacunales de la vacuna conjugada 13-valente, en  $\pm 25\%$  de manera que el efecto de reducción de serotipos simulará el potencial reemplazo de serotipos causantes de EN vacunal que, aunque controvertido según algunas evidencias científicas, podría ser un posible escenario durante el periodo de modelización<sup>26,27</sup>.

- La proporción de NN hospitalizada dentro del IC95% observado en el estudio de Badalona, Barcelona<sup>12</sup>.

- Los costes con los valores mínimos citados en el CMBD para cada una de las formas de EN observados en el periodo 2010 a 201318.

- El coste específico de NN con hospitalización en  $\pm 10\%$  por ser el que mayor implicación tiene en el modelo.

- El coste específico de NN ambulatoria en  $\pm 10\%$ , por ser la segunda forma de presentación de EN más frecuente.

- La aplicación de una tasa de descuento nula a los resultados acumulados.

## RESULTADOS

La introducción de estos datos en el modelo indicado generó los resultados de la **tabla 4**. Como puede observarse, los contagios evitados por la vacunación crecen cada año hasta un total de unos 421 por cada 100.000 personas durante los cinco años. Dichos contagios evitados supondrían unas 9.670 neumonías, de

las cuales 7.411 habrían requerido hospitalización y 2.259 habrían sido ambulatorias. Además de otras infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae*, hasta un total de 10.360 casos evitados durante el periodo de 5 años indicado. Los ahorros económicos potenciales evitados ascenderían a unos 41,5 millones de euros, los cuales compensarían los costes de la vacunación de unos 36,5 millones (entre 7,0 y 7,6 millones de euros anuales en el periodo del análisis), generando la aplicación de esta inmunización unos ahorros totales para el sistema sanitario de unos 5 millones de euros (precios corrientes), o de 3,8 millones de euros cuando se actualizaron con la tasa del 3% (precios constantes), respectivamente (**figura 1**).

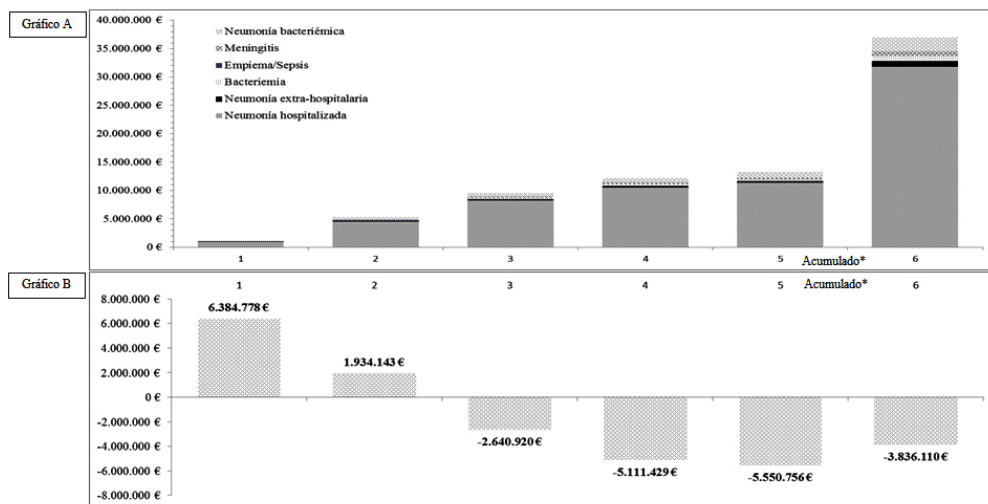
La mortalidad evitada, tras aplicar las tasas de atribución indicadas, sería de 699 casos durante el periodo analizado, que se estima habría dado lugar a unos 14.736 AVG. El análisis de sensibilidad realizado en 21 diferentes escenarios alternativos confirmó los resultados del escenario base (**tabla 5**), mostrando ahorros acumulados en el periodo de 5 años en todos los escenarios alternativos, excepto cuando la cobertura vacunal (% de individuos vacunados en la cohorte de 65 años) se incrementase hasta el 56,2% (valor observado de vacunación en mayores de 65 años en la campaña antigripal de 2014 según fuente del Ministerio de Sanidad) o cuando el porcentaje de los ya vacunados se incrementase hasta el 10,64% observado inmediatamente tras la introducción de la vacuna conjugada 13-valente en España; aunque en ambos escenarios en los que no se registran ahorros, el coste por caso evitado muestra eficiencia de la vacunación con la vacuna conjugada 13-valente, concretamente los resultados son de 858,11€ y 143,8€, respectivamente. Además, en estos dos últimos escenarios sería necesario que transcurrieran de 2 a 3 años adicionales al escenario base de 5 años para mostrar ahorros netos, a pesar de que en esos escenarios ya se mostraban ahorros a partir del tercer año de vacunación con la vacuna conjugada 13-valente (datos no mostrados).

**Tabla 4**  
**Evolución de la enfermedad neumocócica en la cohorte de 65 años que recibe la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente**

Cohorte de 65 años en cada año (población diana anual)	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5	Acumulado 5 años
		508.496	486.529	469.343	480.755	514.911
Evolución de la enfermedad neumocócica <sup>1</sup>						
Susceptibles (casos), S(t)	97.230	94.804	92.377	89.949	87.520	
Infectivos, I(t)/100.000 pesonas_año	10,65	6,36	2,84	0,95	0,24	
Sin vacunar	157,23	152,58	148,07	143,71	139,48	741,07
Vacunados	145,37	98,90	50,59	19,46	5,62	319,94
Evitados	11,86	53,68	97,48	124,25	133,85	421,13
Casos de Enfermedad Neumocócica evitados por tipo <sup>1</sup>	292	1.321	2.398	3.057	3.293	10.360
Neumonía hospitalizada	209	945	1.715	2.186	2.355	7.411
Neumonía ambulatoria	64	288	523	666	718	2.259
Bacteriemia	5	24	44	56	60	188
Empiema/Sepsis	0	0	1	1	1	3
Meningitis	2	8	14	18	20	62
Neumonía bacteriémica	12	56	101	129	139	438
Muertes evitadas <sup>2</sup>	20	89	162	206	222	699
Años de vida ganados por mortalidad evitada <sup>2</sup>	415	1.878	3.411	4.348	4.684	14.736

<sup>1</sup>Para una cobertura vacunal anual esperada del 36,5% en la cohorte de 65 años. Cobertura extraída por aproximación de la vacunación antigripal observada en la cohorte de 65 años de la población española según la Encuesta Nacional de Salud 2011/2012<sup>16</sup>.  
<sup>2</sup>Calculado a partir de la mortalidad esperada según tipo de enfermedad neumocócica y una esperanza de vida proyectada de 21,09 años a los 65 años de edad (Fuente: INE y <sup>3, 12 y 21</sup>).

**Figura 1**  
**Evolución de los costes (€) de enfermedad neumocócica evitados (gráfico A) e impacto presupuestario en la cohorte de 65 años después de imputar el coste de la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente (gráfico B) según año en el impacto presupuestario y acumulado en 5 años**



\*Tasa de descuento de un 3% aplicada al impacto presupuestario acumulado exclusivamente (Ref.23).

**Tabla 5**  
**Análisis de sensibilidad univariante**

Parámetro	Valor escenario base	Valor en el nuevo escenario	Impacto acumulado en 5 años (millones €) <sup>1</sup>	Variación relativa al escenario base <sup>2</sup>
Escenario base			-3,84	
Tasa de descuento para datos acumulados	3%	0%	-4,98	29,7%
		10% (mínimo estimado)	-8,88	131,3%
		38%		
		% observado de vacunación con PPV23 en la CAM >64	-3,02	-21,4%
Cobertura vacunal	36,5%		8,89	-328,5%
Proporción anual de vacunados previamente al horizonte temporal	0,99%	2,13%		
		calculado en el periodo 2010 a 2014 inmediatamente tras la introducción de la vacuna conjugada 13-valente	1,49	-138,3%
Eficacia vacuna conjugada 13-valente	52,54%	Aumento 25% (65,68%)	-5,76	50,0%
		Disminución 25% (39,41%)	-0,53	-86,2%
		Eficacia ITT (44,44%)	-2,06	-46,4%
Tasa de incidencia de enfermedad neumocócica	162,23/100.000 personas-año	+10% (178,45/100.000 personas-año)	-7,64	98,9%
		-10% (146,01/100.000 personas-año)	-0,02	-98,9%
Cobertura serotipos vacunales	63,36%	+25% (79,20%)	-5,76	50,0%
Porcentaje de hospitalización de NN	76,64%	-25% (47,52%)	-0,52	-86,5%
		LS IC95% (90,47%)	-9,44	146,5%
Costes enfermedad neumocócica	Promedios CMBD periodo 2010-2013	LI IC95% (62,81%)	1,91	-149,9%
		Valores mínimos observados en el CMBD periodo 2010-2013		
Coste NN hospitalizada	4815€	+10% (5,297€)	-7,13	85,7%
		-10% (4,334€)	-0,55	-85,7%
Coste NN ambulatoria	485€	+10% (534€)	-3,94	2,6%
		-10% (437€)	-3,73	-2,6%

<sup>1</sup>Valores negativos indican ahorros; <sup>2</sup>Variaciones positivas indican que se incrementa el ahorro observado en el escenario base en ese valor, mientras que negativas representan la magnitud en la que se reduce el ahorro. NN=Neumonía neumocócica.

La reducción en un 25% de la cobertura actual de serotipos vacunales, que simularía un efecto de reemplazo de serotipos de esa magnitud, siguió mostrando ahorros netos en el período de 5 años (tabla 5).

## DISCUSIÓN

La administración de vacuna conjugada antineumocócica 13-valente para la prevención de la infección por *Streptococcus pneumoniae* en los supuestos analizados requiere un presupuesto anual en torno a los 7 millones de euros para la adquisición de la vacuna, además de otros costes de administración no incluidos en este estudio por haber efectuado el supuesto de que se administraría junto con el programa de la vacunación antigripal en los centros de salud. En todo caso, dichos costes adicionales no modificarían el signo de los ahorros potenciales que se obtendrían con esta inmunización.

El presente estudio ha matizado más los parámetros epidemiológicos sobre los que pesaba mayor incertidumbre del modelo del estudio previamente publicado de Pradas et al<sup>2</sup>, de manera que la eficacia, la cobertura de la vacunación a partir de los datos de la Encuesta Nacional de Salud Española<sup>16</sup> y los serotipos han variado en torno al 25% máximo si se incluyen los análisis de escenarios alternativos. La cobertura de serotipos vacunales aplicada en el modelo, obtenida de los resultados preliminares del estudio CAPA<sup>11</sup> es coherente con la información disponible de estudios realizados en nuestro entorno sanitario previamente<sup>28-30</sup>. Además, en la modelización actual se utilizaron tasas estimadas de incidencia de enfermedad causada por el neumococo a partir de los datos disponibles del CMBD durante el periodo 2010 a 2013<sup>18</sup>, recogiendo, por tanto, el efecto en la incidencia de la introducción de la vacuna conjugada



13-valente en la inmunización infantil<sup>7,9</sup>. Por otra parte, los datos de costes de las hospitalizaciones también fueron actualizados conforme a la clasificación CIE-9<sup>18</sup>, que permite especificarlos para la cohorte diana de esta vacunación. El caso más significativo de esta actualización es el de las neumonías neumocócicas hospitalizadas cuyo coste pasa a ser de 4.815 euros en lugar de 1.983 euros de NAC del anterior estudio.

En el presente trabajo se llevó a cabo un análisis de sensibilidad con varios parámetros de cobertura vacunal y de serotipos vacunales, de eficacia, del efecto de los sujetos vacunados anteriormente y de los costes de la NN, siendo los resultados obtenidos de carácter similar al del caso base, detectándose que la eficacia de la vacuna y el coste de la NN, junto con la proporción de los ya vacunados y la cobertura vacunal, son los elementos que más parecen influir en los resultados finales de impacto presupuestario. En la mayoría de los escenarios alternativos evaluados el modelo muestra ahorros acumulados a 5 años para el SNS, con la excepción del escenario poco plausible de que se alcanzara una cobertura vacunal antineumocócica semejante a la observada en personas mayores de 65 años para la gripe, algo que parece poco aplicable para la cohorte personas de 65 años aquí analizada, dada la tendencia de coberturas vacunales actuales, o que se incrementara el efecto indirecto hasta valores parecidos a los observados en el año inmediato tras la introducción de la vacuna conjugada 13-valente, escenario poco plausible, pues la tendencia observada en la incidencia de casos de EN observada en el CMBD de 2010 a 2013 es hacia la atenuación del efecto indirecto con el paso de los años<sup>18</sup>. En cualquier caso, en esos dos escenarios mencionados anteriormente se observarían ahorros para el SNS desde el tercer año de introducción de la vacuna conjugada 13-valente en la cohorte de 65 años, y ahorros netos dos o tres años después del periodo de 5 años analizado en este modelo de impacto presupuestario. Aunque los resultados a 5 años siguen siendo valores que reflejan la eficiencia de la vacunación con la vacuna conjugada 13-valente.

Otro de los parámetros con incertidumbre que podría resultar controvertido hace referencia a la proporción de hospitalizaciones de las neumonías causadas por el neumococo empleado en este estudio, en concreto el 76,6% procedente del estudio de Sicras-Mainar A y cols<sup>12</sup>. Esta proporción, aunque se varió en el análisis de sensibilidad usando los límites del IC del 95%, es coherente con estudios previos realizados en nuestro entorno sanitario en el que encuentran valores de hospitalización del 75% de las NAC en sujetos de 65 o más años<sup>31</sup>. Por otra parte, la tasa de incidencia de EN calculada para este estudio es, asimismo, coherente con datos previamente publicados por otros autores en nuestro entorno sanitario que comunican una tasa de 145 casos/100.000 solo en NAC causadas por neumococo<sup>32</sup>.

Además, en este trabajo se estimaron las muertes evitadas por la neumonía a partir de los datos del estudio de Badalona<sup>12</sup>, de las estadísticas de defunciones del INE<sup>19</sup> y de Gil-Prieto y cols.<sup>3</sup> aplicando el CMBD, y de los años potenciales de vida perdidos (o ganados mediante la vacunación). Con esta información es viable calcular un coste por AVG, que resulta siempre ser inferior a los mil euros por AVG (datos no mostrados) cuando el impacto presupuestario es positivo en algunos escenarios del análisis de sensibilidad.

Las ventajas de un modelo dinámico, basado en ecuaciones diferenciales, como el empleado en este trabajo radican en que permite seguir más de cerca la evolución de la transmisión de la infección que los modelos basados en árboles de decisión o de Markov, utilizados para conceptualizar muchas enfermedades<sup>13,14</sup>. Esta misma aproximación se ha llevado a cabo recientemente para evaluar una política sanitaria similar en Taiwán<sup>15</sup>. No obstante, este estudio no está exento de posibles limitaciones. La primera de ellas está asociada a cualquier ejercicio con modelos de simulación que apliquen técnicas estadísticas y matemáticas, y es que resulta habitual introducir supuestos de trabajo. La incertidumbre

asociada a estas asunciones se ha intentado minimizar mediante un robusto análisis de sensibilidad que contemplaba escenarios alternativos plausibles. Otras posibles limitaciones hacen referencia a que el modelo no incluye el potencial<sup>33</sup>, aunque controvertido, incremento en EN causado por serotipos no vacunales (ni incluidos en la conjugada 13-valente ni en la polisacárida 23-valente), si bien, esta objeción ha sido controlada en un escenario del análisis de sensibilidad que pretendía modelizar el impacto del posible desplazamiento o reemplazo de serotipos vacunales, con una reducción del 25% de la cobertura, durante el horizonte temporal considerado, obteniendo en dicho escenario resultados positivos (ahorros) para el SNS, al igual que en casi todos los escenarios analizados. Además, una limitación inherente al diseño del modelo es que, dado que se considera la inmunización de la cohorte de adultos con 65 años y su efecto a una cohorte de edad de 65 a 69 años, se ha omitido el efecto indirecto que la vacunación en esa cohorte tendría en el resto de las personas con edades distintas, por lo que los resultados presentados serían aún mejores para el SNS (mayores ahorros). En este sentido, tampoco se recoge en los resultados obtenidos las mejoras por los efectos indirectos de los vacunados previamente al inicio del horizonte temporal, ya que estos son bloqueados para visualizar el efecto directo e indirecto de los que se vacunan a lo largo del horizonte temporal; de manera que, nuevamente, siguiendo un criterio conservador, los resultados presentados estarían infravalorados (serían mayores los ahorros reales). El modelo, aunque permite derivar la mortalidad evitada (y por tanto estimar AVG), no contempla las posibles consecuencias o secuelas de la EN, ni tampoco ha estimado el impacto en la calidad de vida de los pacientes; por lo que, aunque permitiría realizar estimaciones de la eficiencia del programa en términos de coste por año de vida ganados para el SNS, no podría hacer una estimación incorporando la ganancia de salud ajustada por la calidad de vida ganadas. El modelo no consideró ningún coste debido

a posibles efectos secundarios de la vacunación neumocócica, pues esta se ha mostrado segura y bien tolerada y en el estudio CAPITA solo se observó un exceso del 4,4% de los sujetos vacunados que mostraron reacción local o dolor en el sitio de inyección de leve a moderado (nunca grave)<sup>10</sup>, efecto secundario que tendría un coste muy reducido pues no se requiere tratamiento específico para el mismo y la mayoría de los individuos que lo sufran ni siquiera consultarían con el médico. Finalmente, dado que la perspectiva del análisis fue la del SNS, este modelo no estimó los posibles costes indirectos evitados como consecuencia de la inmunización de la cohorte de personas de 65 años y por la exclusión del análisis de otras cohortes de edad. En conclusión, teniendo en cuenta las limitaciones comentadas, la inmunización con la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en adultos de 65 años inmunocompetentes resulta eficiente para el SNS, reduciendo la carga de enfermedad y evitando un número sustancial de muertes relacionadas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, Stowe J, Gates P, George R, et al. The effect of underlying chronic conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect.* 2012;65:17-24.
2. Pradas R, Gil de Miguel A, Alvaro A, Gil-Prieto R, Lorente R, Méndez C, et al.. Budget impact analysis of a pneumococcal vaccination program in the 65-year-old Spanish cohort using a dynamic model. *BMC Infect Dis.* 2013; 13:175: 1-8. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/175>.
3. Gil-Prieto R, García-García L, Álvaro-Meca A, Méndez C, García A, Gil de Miguel A. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003–2007). *Vaccine.* 2011; 29:412-16.
4. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O. Preventing pneumococcal disease in the elderly: recent advances in vaccines and implications for clinical practice. *Drugs Aging.* 2013; 30:263-76.
5. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1997, 46(RR-8):1-24.

6. Grupo de trabajo vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo 2015 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo\\_Gruposriesgo.pdf](http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo_Gruposriesgo.pdf) Acceso Septiembre 2015.
7. Ministerio de Sanidad y Consumo. Vacunación en adultos. Recomendaciones año 2004. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf>. Último acceso 1 de Abril de 2015.
8. Andrews NJ, Waight PA, George RC, Slack MP, Miller E. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine*. 2012; 30:6802-8.
9. Core data sheet PCV13. Anexo I. ficha técnica o resumen de las características del producto. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001104/WC500057247.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf). (Citado el Abril de 2015).
10. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *N Engl J Med*. 2015; 372:1114-25.
11. Menéndez R, Torres A, España PP, Pérez-Trallero E, López Hontangas JL, Marco F, et al. Pneumococcal serotypes causing community-acquired pneumonia (CAP) among hospitalized adults in Spain using a new urinary antigen detection (UAD) test. The CAPA study. *ERJ* 2014; 44 (Suppl 58): P1810. Disponible en: [http://erj.ersjournals.com.proxy1.athensams.net/content/44/Suppl\\_58/P1810](http://erj.ersjournals.com.proxy1.athensams.net/content/44/Suppl_58/P1810)
12. Sicras-Mainar A, Ibáñez-Nolla J, Cifuentes I, Guijarro P, Navarro-Artieda R, Aguilar L. Retrospective epidemiological study for the characterization of community-acquired pneumonia and pneumococcal pneumonia in adults in a well-defined area of Badalona (Barcelona, Spain). *BMC Infect Dis*. 2012; 12:283.
13. Pradas R, Antoñanzas F, Mar J. Modelos matemáticos para la evaluación económica: los modelos dinámicos basados en ecuaciones diferenciales. *Gac Sanit*. 2009; 23: 473-78.
14. Pitman R, Fisman D, Zaric GS, Postma M, Kretzschmar M, Edmunds J et al. ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Dynamic transmission modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--5. *Value Health*. 2012; 15:828-34.
15. Yu-Wen W, Hsin W, Chee-Jen C. Using Dynamic Transmission Modeling to Determine Vaccination Coverage Rate Based on 5-Year Economic Burden of Infectious Disease: An Example of Pneumococcal Vaccine. *Value Health Regional Issues* 2015; 6C:46-52.
16. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Encuesta Nacional de Salud Española 2011/2012. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm> (citado Diciembre de 2014).
17. Instituto Nacional de Estadística 2014. Proyecciones del Censo poblacional de 2014. Disponible en: [http://www.ine.es/inebmenu/mnu\\_cifraspob.htm#1](http://www.ine.es/inebmenu/mnu_cifraspob.htm#1) (citado Diciembre de 2014).
18. Conjunto Mínimo Básico de Datos 2013 (CMBD). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbd.htm> (Acceso: Marzo 2015).
19. Mangen MJ, 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*. 2015;46:1407-16.
20. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo. BOE de 24 de mayo de 2010 num. 126.
21. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. 2013. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t15/p417/a2013/10/&file=01000.px&type=pcaxis&L=0> (Citado Abril de 2015).
22. Instituto Nacional de Estadística. INE 2015. Proyecciones de esperanza de vida a los 65 años. Disponible en: [http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es\\_ES&c=INESeccion\\_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagina\\_me=ProductosYServicios/PYSLayout](http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagina_me=ProductosYServicios/PYSLayout) (Acceso Diciembre de 2014).
23. Brosa M, Gisbert R, Rodríguez JM, Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *PharmacoEconomics Spa Res Articl* 2005; 2: 65-78.
24. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Sistema de Información Sanitaria del Sistema Nacional de Salud. Información y Estadísticas Sanitarias 2014. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/pdf/SISNS.pdf> (Citado Abril de 2015).
25. Gutierrez Rodriguez MA, Ordobas Gavin MA, Garcia-Comas L, Sanz Moreno JC, Cordoba Deorador E, Lasheras Carbajo MD et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults aged 60 years and over in the Region of Madrid, Spain, 2008-2011. *Euro Surveill*. 2014;19:20922.

26. Steens A, Verstrheim D, Aaberge I, Wiklund BS, Storsaeter J, Riise Bergsaker MA, et al. A review of the evidence to inform pneumococcal vaccine recommendations for risk groups aged 2 years and older. *Epidemiol Infect.* 2014; 142: 2471-82.
27. Pilishvili T. Considerations for pneumococcal 13-valent conjugate and 23-valent polysaccharide vaccine use among adults. Meeting of the Advisory Committee on Immunization Practices. August 2014. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/index.html> [Citado Abril de 2015].
28. Fenoll A, Granizo JJ, Giménez MJ, Yuste J, Aguilar L. Secular trends (1990-2013) in serotypes and associated non-susceptibility of *S. pneumoniae* isolates causing invasive disease in the pre-/post-era of pneumococcal conjugate vaccines in Spanish regions without universal paediatric pneumococcal vaccination. *Vaccine.* 2015; 33:5691-9.
29. Rodríguez-Créixems M, Pallarés R, Torres A, Molinos L, Castelo L, De la Cruz JL, et al. Clinical presentations, outcome and serotypes causing invasive pneumococcal disease in immunocompromised vs. immunocompetent adults in a multicenter clinical surveillance in Spain (2010-2012). The ODIN Study. En: 23th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Berlin: European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 27-30 April 2013.
30. Servicio de Epidemiología. Salud Madrid. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. EDO 2013. *Bol EpidemiolComunidad Madrid.* 2014; 20: 3. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-Disposition&blobheadervalue1=filename%3DMarzo2014.pdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352857666992&ssbinary=true> [Citado Abril de 2015].
31. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gomez-Bertomeu F, EPIVAC Study Group. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *Respir Med.* 2009; 103:309-16.
32. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, Gomez-Bertomeu F, Figuerola-Massana E, Raga-Luria X, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged  $\geq 60$  years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. *Clin Infect Dis.* 2014; 58:909-17.
33. Ochoa-Gondar O, Gómez-Bertomeu F, Vila-Córcoles A, Raga X, Aguirre C, Utrera J, et al. Prevalence of serotypes causing invasive pneumococcal disease in the region of Tarragona, Spain, 2006-2009: vaccine-serotype coverage for the distinct antipneumococcal vaccine formulations. *Rev Esp Quimioter.* 2015; 28:29-35.