

Evaluación GRADE del ensayo CAPITA:

Efectividad de la vacuna neumocócica conjugada 13 valente (13vPnC) en mayores de 65 años en mortalidad, enfermedad neumocócica invasiva y neumonía neumocócica.

*Gonzalo Ezquerro Pérez. Farmacéutico. Residencias de Mayores, Cáceres
Grupo evalmed-GRADE (evalmed.es); Agosto-2015*



Efectividad de la vacuna neumocócica conjugada 13 valente (13vPnC) en mayores de 65 años en mortalidad, enfermedad neumocócica invasiva y neumonía neumocócica.

Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015 Mar 19;372(12):1114-25.

INTRODUCCIÓN.

La vacuna neumocócica de 13 polisacáridos conjugados con la proteína CRM 197 (13vPnC) en mayores de 65 años fue autorizada para su comercialización en función de variables intermedias, concretamente de la no inferioridad de los títulos de la actividad opsonofagocítica ex vivo de los 13 serotipos frente a la vacuna neumocócica de 23 polisacáridos libres (23vPS). Sin embargo hasta la terminación del estudio CAPITA no se conocía la efectividad la vacuna 13vPnC en mortalidad, enfermedad neumocócica invasiva y neumonía neumocócica. El estudio CAPITA se proyectó para evaluar esta efectividad en mayores de 65 años de Holanda.

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults

M.J.M. Bonten, S.M. Huijts, M. Bolkenbaas, C. Webber, S. Patterson, S. Gault, C.H. van Werkhoven, A.M.M. van Deursen, E.A.M. Sanders, T.J.M. Verheij, M. Patton, A. McDonough, A. Moradoghli-Hafvani, H. Smith, T. Mellelieu, M.W. Pride, G. Crowther, B. Schmoele-Thoma, D.A. Scott, K.U. Jansen, R. Lobatto, B. Oosterman, N. Visser, E. Caspers, A. Smorenburg, E.A. Ermini, W.C. Gruber, and D.E. Grobbee

ABSTRACT

BACKGROUND
Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccines prevent pneumococcal disease in infants, but their efficacy against pneumococcal community-acquired pneumonia in adults 65 years of age or older is unknown.

METHODS
In a randomized, double-blind, placebo-controlled trial involving 84,496 adults 65 years of age or older, we evaluated the efficacy of 13-valent polysaccharide conjugate vaccine (PCV13) in preventing first episodes of vaccine-type strains of pneumococcal community-acquired pneumonia, nonbacteremic and noninvasive pneumococcal community-acquired pneumonia, and invasive pneumococcal disease. Standard laboratory methods and a serotype-specific urinary antigen detection assay were used to identify community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease.

RESULTS
In the per-protocol analysis of first episodes of infections due to vaccine-type strains, community-acquired pneumonia occurred in 49 persons in the PCV13 group and 90 persons in the placebo group (vaccine efficacy, 45.6%; 95.2% confidence interval [CI], 21.8 to 62.5), nonbacteremic and noninvasive community-acquired pneumonia occurred in 35 persons in the PCV13 group and 60 persons in the placebo group (vaccine efficacy, 45.0%; 95.2% CI, 14.2 to 65.3), and invasive pneumococcal disease occurred in 7 persons in the PCV13 group and 28 persons in the placebo group (vaccine efficacy, 75.0%; 95% CI, 41.4 to 90.8). Efficacy persisted throughout the trial (mean follow-up, 3.3 years). In the modified intention-to-treat analysis, similar efficacy was observed (vaccine efficacy, 37.7%, 41.1%, and 75.8%, respectively), and community-acquired pneumonia occurred in 747 persons in the PCV13 group and 787 persons in placebo group (vaccine efficacy, 3.3%; 95% CI, -5.1 to 14.2). Numbers of serious adverse events and deaths were similar in the two groups, but there were more local reactions in the PCV13 group.

CONCLUSIONS
Among older adults, PCV13 was effective in preventing vaccine-type pneumococcal, bacteremic, and nonbacteremic community-acquired pneumonia and vaccine-type invasive pneumococcal disease but not in preventing community-acquired pneumonia from any cause. (Funded by Pfizer; CAPITA ClinicalTrials.gov number NCT00744263.)

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Bonten at the Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, P.O. Box 85500, Utrecht 3508 CA, the Netherlands, or at mbonten@umcutrecht.nl, or to Dr. Gruber at Pfizer Vaccine Clinical Research, 401 N. Middletown Rd., Pearl River, NY 10909, or at bill.gruber@pfizer.com.

Dr. Huijts and Bolkenbaas contributed equally to this article.

N Engl J Med 2015;372:1114-25.
DOI: 10.1056/NEJMoa1408044
Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society.

1114 N ENGL J MED 372:12 NEJM.ORG MARCH 19, 2015
The New England Journal of Medicine
Downloaded from nejm.org at SERVICIO EXTREMENO DE SALUD on March 23, 2015. For personal use only. No other uses without permission.
Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Con todo, la efectividad obtenida en Holanda hay que trasladarla a los riesgos basales de España, según la mejor evidencia disponible, cuyas tasas de enfermedad neumocócica invasiva, neumonía neumocócica y mortalidad por estas causas los mostramos en la **tabla 1**, junto con las tasas de mortalidad por todas las causas, para que sirvan como referencia.

Tabla 1: Tasas por 100.000 de: a) Hospitalizaciones por enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y por neumonía nemocócica; b) Defunciones por septicemia más meningitis neumocócicas y por neumonía neumocócica; y c) Mortalidad por todas las causas.

Tramos de edad	Tasa anual de casos por 100.000 de enfermedad neumocócica invasiva en el conjunto de las 11 CCAA, 2013 (*)	Tasa anual de defunciones 100.000 por Septicemia neumocócica (A40.3, CIE-10) y Meningitis neumocócica (GOO.1, CIE-10) en España, 1999-2013 (**)	Tasa anual promedio de Hospitalización por neumonía neumocócica por 100.000 en España 1999-2013 (**)	Tasa anual promedio de Defunciones por neumonía neumocócica por 100.000 en España 1999-2013 (**)	Tasa anual de Mortalidad por todas las causas por 100.000 en España, 1999-2013 (**)
De 0 a 4 años	11,47	0,28	54,68	0,02	95,8
De 5 a 44 años	1,49	0,03	8,42	0,03	64,0
De 45 a 64 años	4,27	0,12	22,45	0,20	448,6
> 65 años	12,16	0,44	131,23	1,56	4259,3
Total	4,75	0,14	34,94	0,33	868,9

(*) Informe anual del Sistema de Información Microbiológica, 2013. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-sistema-informacion-microbiologica/informes-generales.shtml> [Consultado 9-nov-2014].

(**) Hospitalizaciones y Defunciones basados en los registros poblacionales oficiales del “Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD)” hospitalarios y de las “Defunciones por Causas de Muerte”, ambos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Portal estadístico del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://pestadistico.inteligenciadegestion.mssi.es/publicoSNS/comun/DefaultPublico.aspx> [Consultado 10-junio-2015]

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO: Evaluar la efectividad la vacuna 13vPnC en mortalidad, enfermedad neumocócica invasiva y neumonía neumocócica en mayores de 65 años de Holanda.

Duración planificada: 2 años.

B) TIPO DE ESTUDIO: Ensayo clínico aleatorizado controlado (con placebo) para calcular la diferencia en la incidencia de neumonía con un nivel 0,05 de significación estadística y una potencia estadística del 90%. En el grupo de placebo se esperaban un 0,24% de eventos en 2 años de neumonía neumocócica de los serotipos 13vPnC. Puesto que suponían un $RR = 0,52$, la incidencia en el grupo de vacuna sería 0,13% en dos años. Con estos datos, y contando con unas pérdidas del 5%, harían falta 29.119 individuos por grupo. Una vez empezado el estudio, al ver que la incidencia era la mitad de la proyectada, hubo que aumentar el tamaño de la muestra.

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: Mayores de 65 años de una población representativa de la media de Holanda, desde una red de Médicos de Atención Primaria, elegida por la organización de investigación académica *Julius Clinical*. Se añadió un subgrupo de 2011 individuos para obtener datos adicionales de seguridad en un seguimiento de 2 años con visitas en sus domicilios, cuyo grupo de control se expuso a vacuna antigripal trivalente.

2º Criterios de exclusión: 1) Vacunados con alguna vacuna neumocócica en el pasado, permitiéndose, no obstante, vacunar en el inicio con la 23vPS sólo en un pequeño número de individuos de alto riesgo, por motivos éticos; 2) Ingresados en Residencias de Mayores u otras instituciones con cuidados de enfermería geriátricos; 3) Interacciones o contraindicaciones con la vacuna 13vPnC y la vacuna antigripal trivalente; ó 4) Cualquier condición de inmunodeficiencia o inmunosupresión (SIDA, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, cáncer tratado en los últimos 5 años con radio o quimioterapia, insuficiencia renal crónica, terapia inmunosupresora en los tres últimos meses, o receptores de órganos o médula ósea.

D) VARIABLES DE MEDIDA.

Los investigadores plantean como variable principal la incidencia de neumonía neumocócica total (no bacteriémica ni invasiva + bacteriémica o invasiva) de los serotipos 13vPnC. Como variables secundarias: 1) Neumonía neumocócica no bacteriémica ni invasiva por neumococo de los serotipos 13vPnC; 2) ENI de los serotipos 13vPnC; 3) Neumonía neumocócica de cualquier serotipo; 4) ENI de cualquier serotipo; 5) Mortalidad por neumonía neumocócica; 6) Mortalidad por ENI; 7) Mortalidad por cualquier causa. Y como variables de seguridad: 1) Efectos adversos graves en los 28 días consecutivos a la inyección; 2) Sólo en el “subgrupo de seguridad”, efectos adversos graves en los 6 meses consecutivos a la inyección.

Ahora bien, nosotros, el Grupo evalmed-GRADE, constituidos en un panel, elaboramos un listado de variables de resultados en salud que importan al usuario informado, las cuales dirigen nuestra evaluación y motivan nuestras conclusiones. Éstas las mostramos en la **tabla 2**.

Tabla 2: Variables de resultados en salud que importan al usuario informado, en relación con la vacuna neumocócica 13 valente (13vPnC)

¿Qué evalúa?	Puntuación ordinal de importancia (*)	Variables de resultados en salud buscadas al pretender prevenir con una vacuna la enfermedad neumocócica invasiva y la neumonía neumocócica	Cuál es el porcentaje de riesgo basal por año sin tratamiento	Cuál es el porcentaje de riesgo por año tras el tratamiento
Disminución y aumento del riesgo basal	9	Mortalidad por todas las causas		
Disminución del riesgo basal	9	Mortalidad por enfermedad neumocócica invasiva		
	8	Incidencia de enfermedad neumocócica invasiva		
	9	Secuelas discapacitantes por enfermedad neumocócica invasiva		
	8	Secuelas graves pero no discapacitantes por enfermedad neumocócica invasiva		
	9	Mortalidad por neumonía neumocócica		
	7	Incidencia de neumonía neumocócica que necesita hospitalización		
	6	Incidencia de neumonía neumocócica que NO necesita hospitalización		
Aumento del riesgo basal	8	Shock anafiláctico		
	6	Angioedema, cianosis, convulsiones, discinesia		

(*) Puntuación 7, 8 y 9 (riesgos graves): críticos para tomar la decisión; 4, 5 y 6 (riesgos moderados): importantes pero no críticos para tomar la decisión; 1, 2 y 3 (riesgos leves): no importantes para tomar la decisión.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí, mediante un sistema automático, que generaba bloques permutados de 10, y estratificados por tres grupos de edad: 65 a 69 años, 70 a 79, y ≥ 80 años.

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que administran la vacuna?: Sí.

3º Individuos que fueron al grupo de intervención y de control.

a) Grupo de intervención: Vacuna 13vPnC, 42.240 participantes.

b) Grupo de control: Placebo, 42.256 participantes.

4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: Sí, y resumidamente fueron así: Media de edad 72,8 años (DE 5,7); Mediana de edad: 71,6 años (rango 61,9 a 101,1); Subgrupos de edad: 68,7% de \leq 75 años, 28,7% de 75 a 85 años, y 3,5% de \geq 85 años; Varones 56%; Raza blanca 98,5%. Fumadores 12,3%; Asma 4,9%; DM1: 3,2%, DM2: 9,3%; Cardiopatía 25,4%; Hepatopatía 0,5%, Enfermedad pulmonar 10,2%; Esplenectomía <0,1%.

5º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los participantes y los médicos que hacen el seguimiento?: Sí. **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Sí para los radiólogos que examinaban las radiografías de tórax, y para el resto del personal del estudio.

B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados: Los individuos recibieron una inyección intramuscular en el deltoides derecho de 13vPnC o placebo. Para igualar el excipiente de la vacuna, el placebo de 5 ml contenía un tampón de 5 milimoles de succinato, 0,85% de ClNa, 0,02% de polisorbato 80 y 0,125 aluminio, como fosfato de aluminio.

2º Tiempo de seguimiento conseguido: Una media de 3.97 años.

3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: No.

4º Abandonos del estudio y pérdidas: No hubo diferencias en los abandonos, 12,5% en el grupo de vacuna y 12,6% en el grupo de placebo, que se debieron al 7,1% de muertes en ambos grupos y un 4,8% y 5,1% de pérdidas de seguimiento respectivamente.

5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...): 1) Por intención de tratar (ITT) modificado porque se computaba la NAC y la ENI con un inicio de los síntomas al menos 14 días después de la vacunación; y 2) Por protocolo, que era la población por ITT modificado que no incurría en alguna de las siguientes condiciones: a) haber recibido una vacuna neumocócica distinta a la 7vPnC; b) haber sido diagnosticado por los expertos del estudio como inmunodeficiente o inmunosuprimido; c) obstrucción bronquial debido a cáncer de pulmón; d) otro tipo de cáncer con metástasis en el pulmón; e) neumonía postobstructiva (no incluyendo EPOC); f) síndrome de inmunodeficiencia adquirida; o g) conocimiento o sospecha de neumonía o tuberculosis activa por *Pneumocystis jiroveci*.

C) MAGNITUD Y PRECISIÓN DE LOS BENEFICIOS Y DAÑOS AÑADIDOS.

Mostramos los resultados hasta RAR y NNT por año y NNT en cuatro años: 1) en la **tabla 3** los resultados buscados y obtenidos en Holanda por los investigadores; y 2) en la **tabla 4** los resultados buscados por nosotros, y esperables en la población Española, al aplicar los riesgos basales en la población española de más de 65 años.

Tabla 3: Variables de eficacia y seguridad asociadas a la vacuna neumocócica 13 valente (13vPnC) en personas mayores de 65 años [con 72,8 años (DE 5,7)] en Holanda.

Estudio CAPITA, media de seguimiento 4 años	Nº de primeros eventos (%)		Medidas del efecto por incidencias acumuladas durante 4 años			NNT (IC 95%) POR AÑO
	Vacuna 13vPnC	Placebo	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%) en 4 años	NNT (IC 95%) en 4 años	
Enfermedad neucomócica invasiva de cualquier serotipo	34/42237 (0,0805%)	66/42255 (0,1562%)	0,52 (0,34-0,78)	0,07% (0,02% a 0,12%)	1321 (820 a 3641)	5284 (3280 a 14564)
Enfermedad neumocócica invasiva de serotipos 13vPnC	8/42237 (0,0189%)	33/42255 (0,0781%)	0,24 (0,11-0,52)	0,05% (0,02% a 0,08%)	1690 (1133 a 3810)	6760 (4532 a 15240)
Neumonía por cualquier microorganismo	747/42237 (1,7686%)	787/42255 (1,8625%)	0,95 (0,86-1,05)	0,09% (-0,08% a 0,27%)	1065 (365 a -1157)	4260 (1460 a 4628)
Neumonía neumocócica total (no bacteriémica ni invasiva + bacteriémica o invasiva) de cualquier serotipo	135/42237 (0,3196%)	174/42255 (0,4118%)	0,78 (0,62-0,97)	0,09% (0,01% a 0,17%)	1085 (576 a 10125)	4340 (2304 a 40500)
Neumonía neumocócica total (no bacteriémica ni invasiva + bacteriémica o invasiva) de los serotipos 13vPnC	66/42237 (0,1563%)	106/42255 (0,2509%)	0,62 (0,46-0,85)	0,09% (0,03% a 0,15%)	1057 (644 a 3084)	4228 (2576 a 12336)
Muerte por enfermedad neumocócica invasiva y neumonía neumocócica de cualquier serotipo	2/42237 (0,0047%)	2/42255 (0,0047%)	1 (0,14-7,1)	0% (-0,013% a 0,013%)	-49575679 (7698 a -7698)	-200 millón (30792 a -30792)
Muerte por enfermedad neumocócica invasiva y neumonía neumocócica de serotipos 13vPnC	6/42237 (0,0142%)	7/42255 (0,0166%)	0,86 (0,29-2,55)	0,002% (-0,01% a 0,02%)	42363 (4718 a -5926)	169452 (18872 a 23704)
Muerte por cualquier causa	3006/42237 (7,117%)	3005/42255 (7,1116%)	1 (0,95-1,05)	-0,005% (-0,35 a 0,34%)	-18524 (293 a -284)	74096 (1172 a -136)
Efectos adversos graves en los 2 meses consecutivos a la vacunación	70/1006 (6,9583%)	60/1005 (5,9701%)	1,17 (0,83-1,63)	-0,98% (-3,15% a 1,18%)	-101 (84 a -32)	404 (84 a -32)
Efectos adversos graves en los 6 meses consecutivos a la vacunación	327/42237 (0,7742%)	314/42255 (0,7431%)	1,04 (0,89-1,22)	-0,03% (-0,14% a 0,08%)	-3216 (1158 a -674)	12864 (4632 a -2696)

Tabla 4: Efectividad de la vacuna neumocócica 13 valente (13vPnC) esperable en la población mayor de 65 años de España, según sus riesgos basales, aplicando los Riesgos Relativos obtenidos desde el estudio CAPITA (#).

Aplicación del estudio CAPITA a los riesgos basales por año de España, extrapolable a 4 años	% casos/AÑO esperables en la población > 65 años de España		Medidas del efecto POR AÑO calculadas a partir de los RR obtenidos en el estudio CAPITA.			NNT (IC 95%) en 4 años
	Vacuna 13vPnC	Riesgo basal	RR (IC 95%) (#)	RAR (IC 95%) POR AÑO	NNT (IC 95%) POR AÑO	
Hospitalización por enfermedad neumocócica invasiva de cualquier serotipo en mayores de 65 años estimada en España	0,006%	0,012% (*)	0,52 (0,34-0,78)	0,0059% (0,0027% a 0,008%)	16969 (12476 a 37264)	4242 (3118 a 9316)
Hospitalización por neumonía neumocócica de cualquier serotipo en mayores de 65 años estimada en España	0,10%	0,13% (**)	0,78 (0,62-0,97)	0,03% (0% a 0,05%)	3464 (2005 a 25401)	866 (501 a 6350)
Mortalidad por enfermedad neumocócica invasiva y por neumonía neumocócica de cualquier serotipo estimada en España	0,002%	0,002% (**)	0,86 (0,29-2,55)	0% (0% a 0%)	351992 (70465 a -32331)	87998 (17616 a -8083)
Mortalidad por cualquier causa estimada en España	4,260%	4,25% (**)	1 (0,95-1,05)	0% (-0,22% a 0,2%)	-30929 (501 a -463)	-7732 (123 a 116)

(#) Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. N Engl J Med. 2015 Mar 19;372(12):1114-25.

(*) Informe anual del Sistema de Información Microbiológica, 2013. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-sistema-informacion-microbiologica/informes-generales.shtml> [Consultado 9-nov-2014].

(**) Hospitalizaciones y Defunciones basados en los registros poblacionales oficiales del “Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD)” hospitalarios y de las “Defunciones por Causas de Muerte”, ambos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Portal estadístico del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://pestadistico.inteligenciadegestion.mssi.es/publicoSNS/comun/DefaultPublico.aspx> [Consultado 10-junio-2015]

IV. CONFLICTO DE INTERESES Y CALIDAD DEL ESTUDIO.

A) CONFLICTOS DE INTERESES. De los 28 investigadores, la mitad eran empleados y tenían acciones de Pfizer. El investigador principal y cuatro más habían recibido pagos de Pfizer, GSK o Roche.

B) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

¿Pregunta clara y precisa?: **Sí.** ¿Se efectuó una aleatorización correcta?: **Sí.**

¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: **Sí.**

¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: **Sí.**

¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para participantes y los médicos que hacen el seguimiento?: **Sí, sí.** ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: **Sí.**

¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: **Sí.**

¿Se contabilizaron los abandonos?: **Sí.** ¿Y las pérdidas?: **Sí.**

¿Se hicieron los cálculos por “intención de tratar”?: **Sí.**

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia ALTA-MODERADA. Justificamos la rebaja por los conflictos de intereses, pues de los 28 investigadores, la mitad eran empleados y tenían acciones de Pfizer, y el investigador principal y otros cuatro habían recibido pagos de Pfizer, GSK o Roche

V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DE LOS EVALUADORES).

Aunque en la población de estudio holandesa del CAPITA la tasa de enfermedad neumocócica invasiva era algo superior que la estimada en la población española mayor de 65 años, y la tasa de neumonía neumocócica algo inferior, las medidas del efecto de la vacuna para ambas poblaciones en ambas enfermedades no difieren mucho, siendo sus magnitudes muy bajas, o muy muy bajas, y todo ello sin afectar a la mortalidad por ambas causas ni a la mortalidad por cualquier causa, en las que no se encuentra diferencia estadísticamente significativa. Efectivamente:

1. En **enfermedad neumocócica invasiva**: 1) para la población CAPITA-Holanda se obtiene un NNT 5284 (3280 a 14564) por año (magnitud de efecto muy baja), que equivale a 1321 (820 a 3641) en 4 años; y 2) para la población española mayor de 65 años se estima un NNT 16969 (12476 a 37264) por año (magnitud de efecto muy muy baja), que equivale a 4242 (3118 a 9316) en 4 años.

2. En **neumonía neumocócica**: 1) para la población CAPITA-Holanda se obtiene un NNT 4340 (2304 a 40500) por año (magnitud de efecto muy baja), que equivale a 1085 (576 a 10125) en 4 años; y 2) para la población española mayor de 65 años se estima un NNT 866 (501 a 6350) por año (magnitud de efecto muy baja), que equivale a 3464 (2005 a 25401) en 4 años.

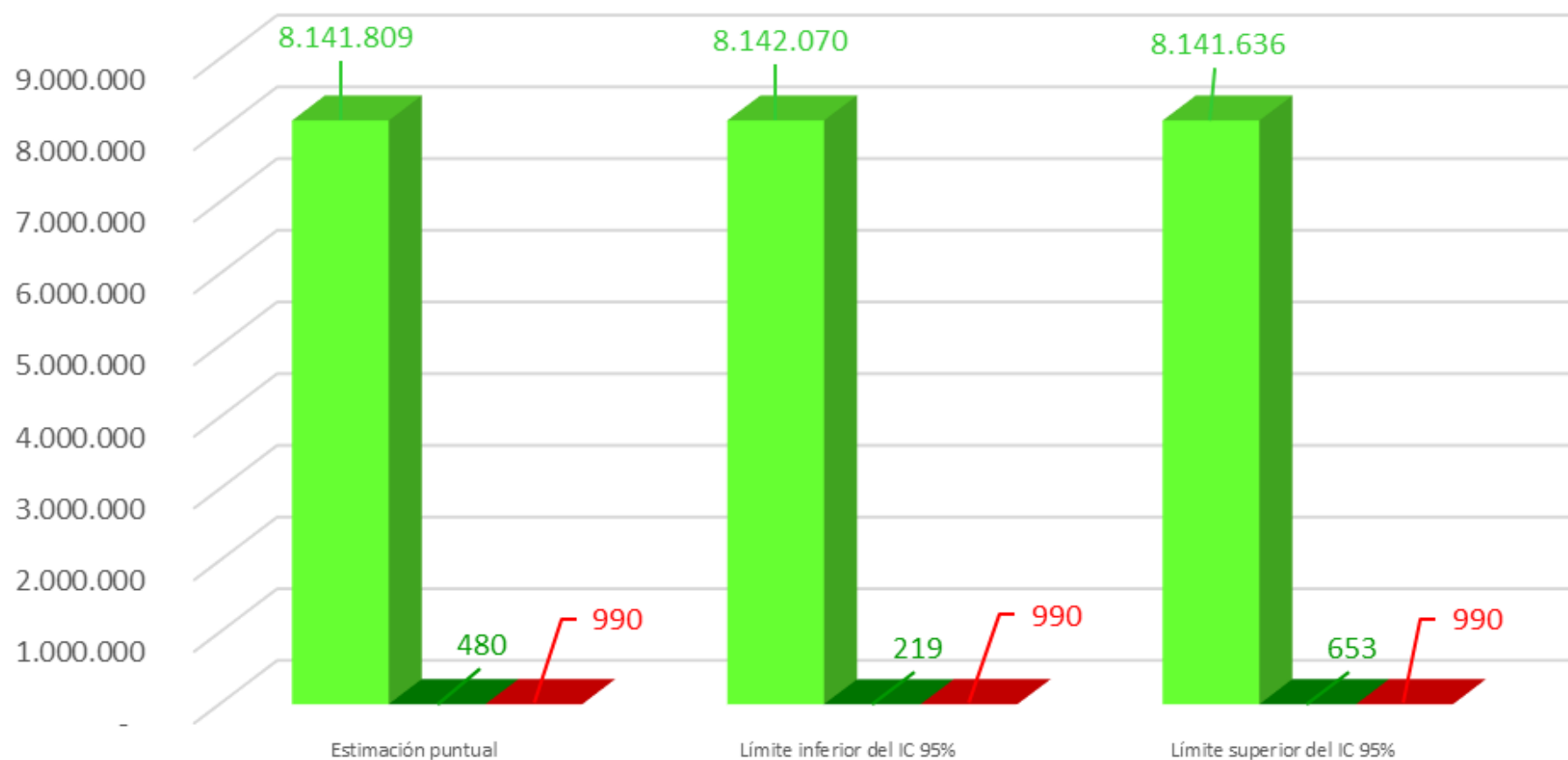
3. No se encuentra diferencia estadísticamente significativa en **mortalidad por enfermedad neumocócica invasiva más neumonía neumocócica** ni en **mortalidad por cualquier causa**.

En la población CAPITA-Holanda las reacciones locales en el lugar de la inyección fueron superiores en el grupo de vacuna, pero en las severas no hubo diferencias. Los efectos adversos graves a los 2 y a los 6 meses de la vacunación son similares en ambos grupos. Excede de nuestro resumen investigar los efectos adversos en poblaciones más extensas que las del CAPITA, a más largo plazo, y en la práctica diaria.

Si se vacunara con una dosis a los 8.143.279 españoles mayores de 65 años, en condiciones de ensayo clínico: **1)** Permanecerían sin **enfermedad nemocócica** invasiva 8.141.809 por año, incluso sin haberse vacunado; la evitarían 480 por año, por haberse vacunado; y la tendrían 990 por año, incluso habiéndose vacunado. **2)** Permanecerían sin **neumonía neumocócica** 8.130.201 por año, incluso sin haberse vacunado; la evitarían 2.392 por año, por haberse vacunado; y la tendrían 10.686 por año, incluso habiéndose vacunado. Mostramos estos datos con más extensión al final en los **gráficos 1 y 2**.

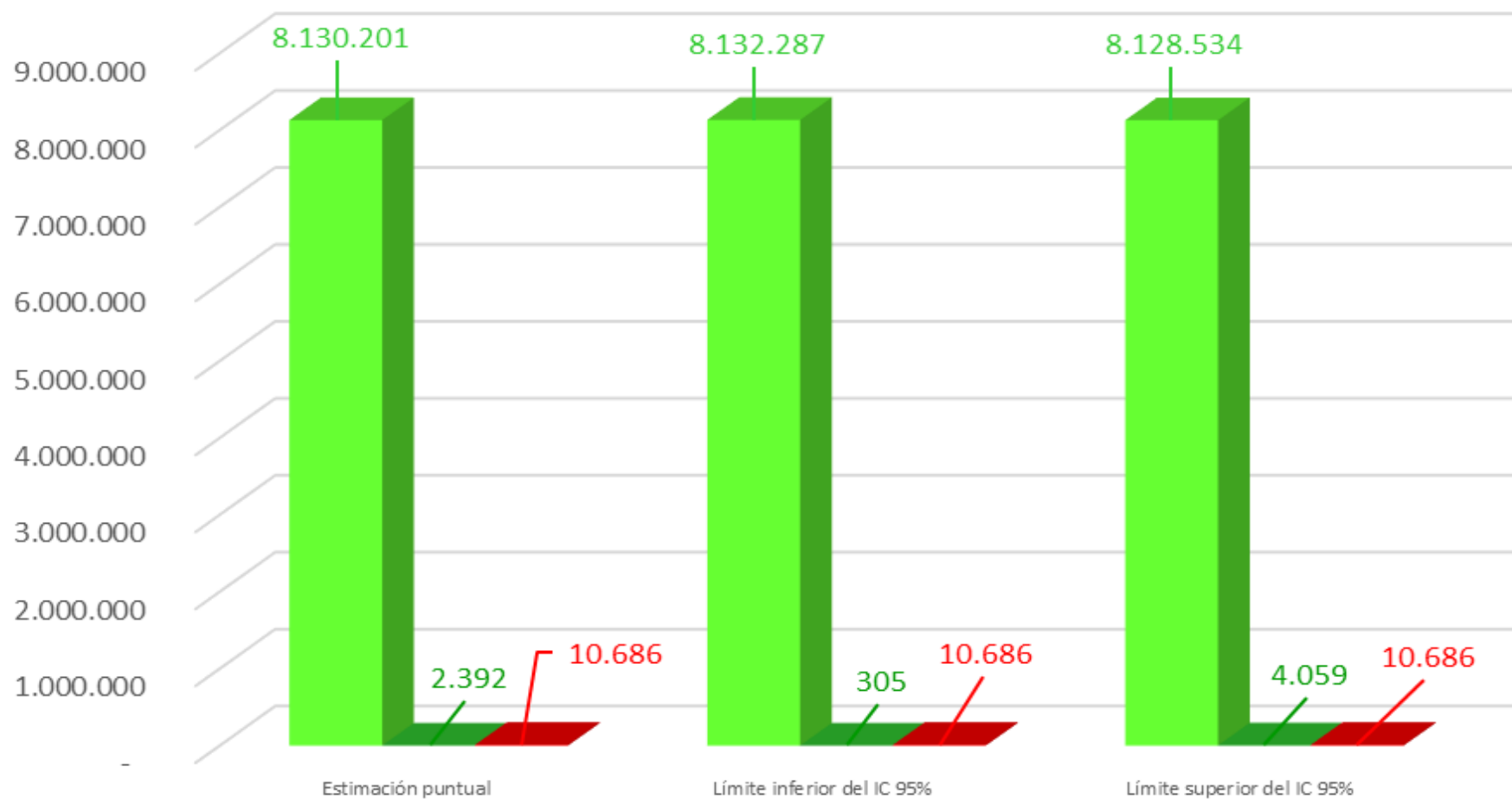
El coste de vacunar a esta población, a razón de una dosis por persona a PVP, sería 611.000.000 euros, lo que supone un 9,3% del gasto anual en el SNS en medicamentos con receta, y un 3,9% del correspondiente a medicamentos de hospital y con receta, que, según datos a diciembre de 2014 fueron 6.571.000.000 y 9.223.000.000 euros respectivamente. Excede asimismo de nuestro resumen el cálculo de los recursos materiales, humanos y económicos añadidos al precio de la vacuna.

Gráfico 1: Enfermedad Neumonocócica Invasiva: Situación esperable por año en España si se vacuna con 13vPnCa los 8.143.279 mayores de 65 años en condiciones de ensayo clínico.



- Nº por año que permanecería sin ENI sin haberse vacunado
- Nº por año que evitaría la ENI por haberse vacunado
- Nº por año que tendría la ENI incluso habiéndose vacunado

Gráfico 2: Neumonía Neumocócica: Situación esperable por año en España si se vacuna con 13vPnC a los 8.143.279 mayores de 65 años en condiciones de ensayo clínico.



- Nº por año que permanecería sin Neumonía Neumocócica sin haberse vacunado
- Nº por año que evitaría la Neumonía Neumocócica por haberse vacunado
- Nº por año que tendría la Neumonía Neumocócica incluso habiéndose vacunado

VI. CONCLUSIONES.

La vacuna neumocócica 13 valente (13vPnC), tanto en la población CAPITA-Holanda con 72,8 años (DE 5,7), como en la estimada para la población española mayor de 65 años, reduce en una magnitud muy baja la enfermedad neumocócica invasiva y la neumonía nemocócica, sin afectar a la mortalidad por ambas causas ni a la mortalidad por cualquier causa.

En la población CAPITA-Holanda no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre vacuna y placebo en los efectos adversos graves a los 2 y a los 6 meses.

Si se vacunara con una dosis a los 8.143.279 de españoles mayores de 65 años, en condiciones de ensayo clínico: **1)** Permanecerían sin **enfermedad nemocócica** invasiva 8.141.809 por año, incluso sin haberse vacunado; la evitarían 480 por año, por haberse vacunado; y la tendrían 990 por año, incluso habiéndose vacunado. **2)** Permanecerían sin **neumonía neumocócica** 8.130.201 por año, incluso sin haberse vacunado; la evitarían 2.392 por año, por haberse vacunado; y la tendrían 10.686 por año, incluso habiéndose vacunado. **3)** No afectaría a la **mortalidad por ambas causas** ni a la **mortalidad por cualquier causa**.

El coste de vacunar a esta población, a razón de una dosis por persona a PVP, sería 611.000.000 euros, lo que supone un 9,3% del gasto anual en el SNS en medicamentos con receta, y un 3,9% del correspondiente a medicamentos de hospital y con receta, según datos a diciembre de 2014. No disponemos de datos de los recursos materiales, humanos y económicos añadidos al precio de la vacuna.