

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Estudio CAPITA: 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.

Abreviaturas: **13vPnC:** vacuna neumocócica de 13 polisacáridos conjugados con la proteína CRM 197 proteína CRM197 del toxoide diftérico; **23vPS:** vacuna neumocócica de 23 polisacáridos libres; **ENI:** enfermedad neumocócica invasiva; **IC:** intervalo de confianza; **NND:** número necesario a tratar para dañar a 1 paciente más que sin tratar; **NNT:** número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; **PVP:** precio de venta al público; **RR:** riesgo relativo; **RRR:** reducción relativa del riesgo.

NOTA: Para este informe nosotros hemos calculado por "incidencias acumuladas" las medidas del efecto hasta RAR y NNT de los beneficios y los daños añadidos, con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%). La calculadora y sus instrucciones están disponibles en:

http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_dicot.xls

I. INTRODUCCIÓN.

La vacuna neumocócica de 13 polisacáridos conjugados con la proteína CRM 197 proteína CRM197 del toxoide diftérico (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 de 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.

Con todo, la efectividad obtenida en Holanda hay que trasladarla a los riesgos basales de España, según la mejor evidencia disponible, cuyas tasas de hospitalización por enfermedad neumocócica invasiva, neumonía neumocócica, neumonía por todas las (siete) causas, 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 referencia¹.

Tabla 1. Tasas anuales por 100.000 en España, período 1999-13, de: a) Hospitalización y defunciones por enfermedad neumocócica invasiva; b) Hospitalización y defunciones por neumonía neumocócica; c) Hospitalización y defunciones por neumonía por todas las causas; y d) Mortalidad por todas las causas.

| Tramos de edad | Tasa de casos de Enfermedad neumocócica invasiva en las 11 CCAA, 2013 (*) | Tasa de Defunciones por Enfermedad neumocócica invasiva en España, 1999-13 (**) | Tasa de Hospitalización por Neumonía neumocócica en España 1999-2013 (**) | Tasa de Defunciones por Neumonía neumocócica en España 1999-2013 (**) | Tasa de Hospitalización por neumonía por todas las (7) causas en España 1999-2013 (**) | Tasa de Defunciones por neumonía por todas las (7) causas en España 1999-2013 (**) | Tasa de Mortalidad por todas las causas en España, 1999-2013 (**) |
|-----------------|---|---|---|---|--|--|---|
| De 0 a 4 años | 11,47 | 0,28 | 54,68 | 0,02 | 432,01 | 0,53 | 95,8 |
| De 5 a 44 años | 1,49 | 0,04 | 8,42 | 0,03 | 45,27 | 0,61 | 64,0 |
| De 45 a 64 años | 4,27 | 0,13 | 22,45 | 0,20 | 115,73 | 4,06 | 448,6 |
| > 65 años | 12,16 | 0,48 | 131,23 | 1,56 | 675,58 | 103,02 | 4259,3 |
| Total | 4,75 | 0,15 | 34,94 | 0,33 | 188,57 | 18,79 | 868,9 |

(*) Tasa anual de casos por 100.000 de Enfermedad neumocócica invasiva en las 11 CCAA de la Red de Vigilancia Microbiológica, 2013. Informe anual del Sistema de Información Microbiológica, 2013. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en <http://www.isciii.es/ISCI/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.msssi.es/publicoSNS/comun/DefaultPublico.aspx> [Consultado 10-junio-2015]

a) defunciones por enfermedad neumocócica invasiva (calidad baja hasta el año 2012, y moderada después), suma de los dos códigos CIE 10: G00.1 + A40.3 más los cuatro CIE 9: 567.1 + [421.x + 041.2] + [711.0 + 041.2] + [730.0x + 041.2 ó 730.2x + 041.2]; b) defunciones por neumonía neumocócica adquirida en la comunidad (calidad moderada), códigos CIE 9: 481, o bien CIE 10: J13; c) hospitalización y defunciones por neumonía adquirida en la comunidad por todas las siete causas (calidad baja-moderada), códigos CIE 9: 480-486, o bien CIE 10: J12-J18; y d) mortalidad por todas las causas (calidad alta).

¹ 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.msssi.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 | | |
| Aumento del riesgo basal | 6 | Incidencia de neumonía neumocócica que NO necesita hospitalización | | |
| | 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 ≤ 75 años, 28,7% de 75 a 85 años, y 3,5% de ≥ 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.

Para ver los resultados con mayor nitidez los mostramos al final 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.

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. En **Neumonía por cualquier microorganismo** no se encuentra diferencia estadísticamente significativa.

4. En **Mortalidad por enfermedad neumocócica invasiva más neumonía neumocócica** no se encuentra diferencia estadísticamente significativa.

5. En **Mortalidad por cualquier causa** no se encuentra diferencia estadísticamente significativa.

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 únicamente del fármaco por persona vacunada sería a PVP 75 euros/dosis, o a Previa Venta Laboratorio (PVL) 48,4 euros por dosis, si no se obtienen rebajas adicionales. Excede de los medios y objetivos de esta evaluación calcular los costes directos de asistencia sanitaria y hospitalización estimados en vacunados y no vacunados, así como de los costes indirectos de la campaña sanitaria de vacunación, de los que afectan a cuidadores, y de otros.

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 neumonía por cualquier microorganismo, la mortalidad por ambas causas ni a la mortalidad por cualquier causa.

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

El coste únicamente del fármaco por persona vacunada sería a PVP 75 euros/dosis, o a Previa Venta Laboratorio (PVL) 48,4 euros por dosis, si no se obtienen rebajas adicionales².

² Excede de los medios y objetivos de esta evaluación calcular los costes directos de asistencia sanitaria y hospitalización estimados en vacunados y no vacunados, así como de los costes indirectos de la campaña sanitaria de vacunación, de los que afectan a cuidadores, y de otros.

HOJA DE INFORMACIÓN AL USUARIO O SU REPRESENTANTE

Vacuna neumocócica de 13 polisacáridos conjugados (13vPnC), administrada a adultos mayores de 65 años

Número de eventos esperables en adultos mayores de 65 años en España (con los riesgos basales de la población española 1999-2013), en 4 años de seguimiento.

| Beneficios | 100.000 mayores de 65 años SIN 13vPnC | 100.000 mayores de 65 años CON 13vPnC |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Muertes por cualquier causa | 17.037 | 17.037 |
| Muertes por ENI | 2 | 2 |
| Muertes por Neumonía neumocócica | 6 | 6 |
| Hospitalizaciones por ENI | 49 | 25 |
| Hospitalizaciones por Neumonía neumocócica | 525 | 410 |
| Hospitalizaciones por cualquier causa de NAC | 2635 | 2635 |

Daños

| | | |
|---|----|-----|
| Efectos adversos graves, pero no mortales | -- | 774 |
|---|----|-----|

Coste únicamente del fármaco

| | | |
|--|----|------------------------------|
| A PVP 75 euros/dosis, o a PVL 48,4 euros/dosis (si no se obtienen rebajas adicionales) | -- | 7,5 ó 4,84 Millones euros |
|--|----|------------------------------|

Fuente: Resumen GRADE estudio CAPITA: Enfermedad neumocócica invasiva, neumonía neumocócica y mortalidad con la vacuna neumocócica conjugada 13 valente (13vPnC) en mayores de 65 años, y su aplicación a los riesgos basales de la población española. Web evalmed.es. 23-sep-2015. Disponible en URL: <http://evalmedicamento.weebly.com/colaboraciones/resumen-grade-estudio-capita-efectividad-de-la-vacuna-neumococica-conjugada-13-valente-13vpnc-en-mayores-de-65-anos-en-mortalidad-enfermedad-neumococica-invasiva-y-neumonia-neumococica-gonzalo-ezquerro>

Abreviaturas: ENI: enfermedad neumocócica invasiva; NAC: neumonía adquirida en la comunidad.

| 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 los serotipos 13vPnC | 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 cualquier serotipo | 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) |
| Hospitalización por neumonía por cualquier causa en mayores de 65 años estimada en España | 0,6215% | 0,6756% (**) | 0,92 (0,86-1,05) | 0,054% (-0,0338% a 0,0946%) | 1850 (1057 a -2960) | 463 (264 a -740) |
| 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]

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.

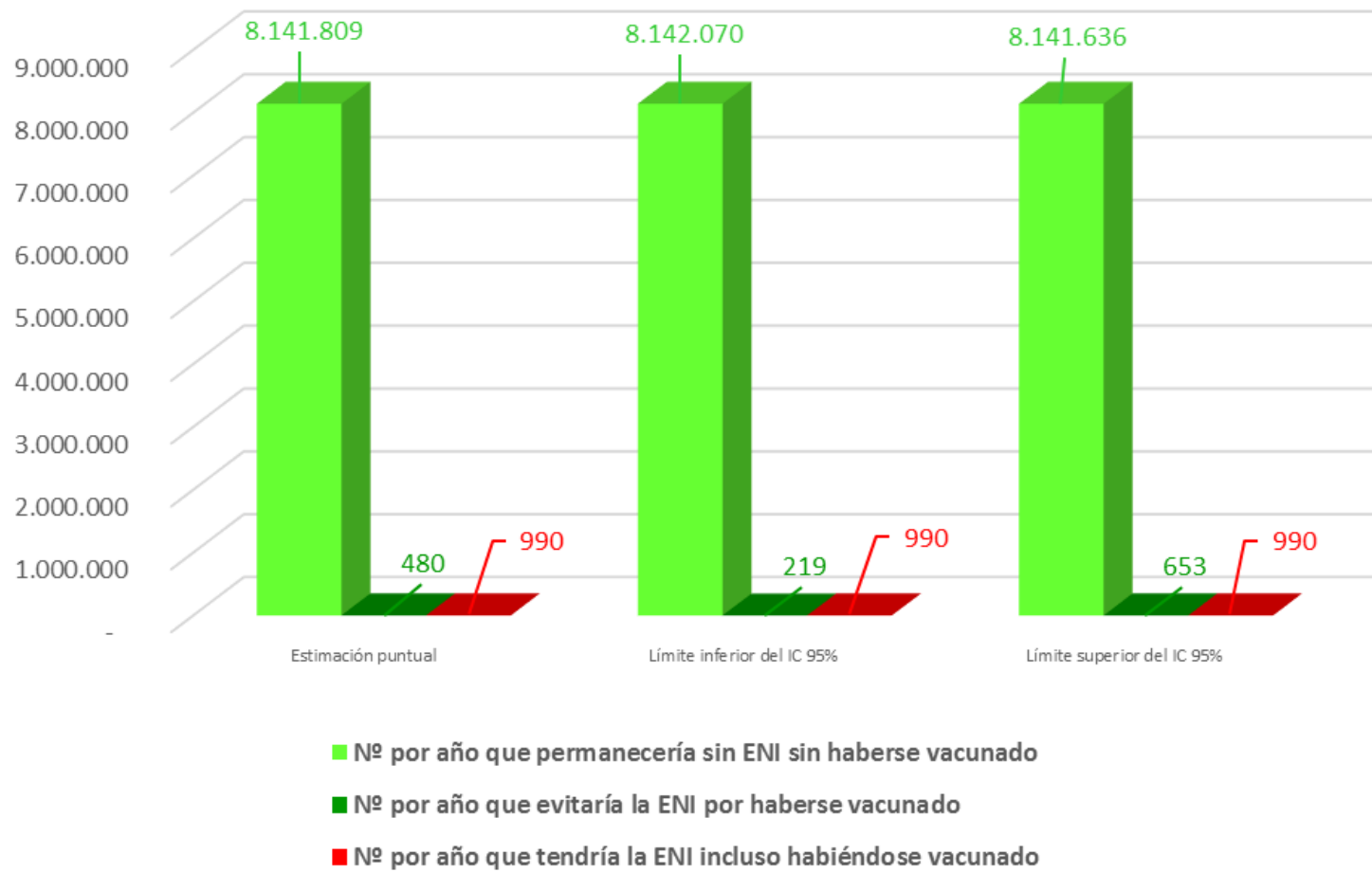


Gráfico 2: Neumonía Neumocócica: Situación esperable por año en España si se vacuna con 13vPnC a los 8.143.279 mayores de 65 años en condiciones de ensayo clínico.

