

DOCUMENTO TÉCNICO VACUNAS CONTRA EL HERPES ZÓSTER

Demografía, Economía y Salud

EL VALOR DE LAS VACUNAS EN LA NUEVA ERA



CATEDRA DE ECONOMÍA DE LA SALUD Y
USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

¹ Facultad de Medicina.

² Facultad de Ciencias Económicas

Elaborado por:

Antonio J García Ruiz ¹

M^a Luz González Álvarez ²

Nuria García-Agua Soler ¹

Francisco Jódar Sánchez ²

© UMA Editorial. Universidad de Málaga
Bulevar Louis Pasteur, 30 (Campus de Teatinos) - 29071 Málaga
www.umaeditorial.uma.es

© Los autores

Diseño y maquetación: Los autores

ISBN: 978-84-1335-166-7



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:

Reconocimiento - No comercial - SinObrasDerivadas (cc-by-nc-nd):

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Descargo de responsabilidad:

A efectos de transparencia, le informamos que GSK ha colaborado en la financiación de la presente publicación. Su contenido refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de los autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de GSK. GSK recomienda siempre la utilización de sus productos de acuerdo con la ficha técnica aprobada por las autoridades sanitarias.

PRÓLOGO

Este informe realizado por la Catedra de Economía de la Salud es fruto de la colaboración desde el año 2008 entre dos entidades públicas universitarias, la Facultad de Medicina (Departamento de Farmacología y Terapéutica) y la Facultad de Ciencias Económicas (Departamento de Economía Aplicada: estadística y econometría).

Este documento técnico, es el segundo y forma parte de una serie de publicaciones que giran en torno al uso y evaluación de los medicamentos y tecnologías sanitarias desde una perspectiva multidisciplinar a partir de las herramientas que aporta la Economía de la Salud, en general, y la Farmacoeconomía en especial, siempre teniendo en cuenta los Resultados en Salud que se obtienen en diversas patologías fundamentalmente crónicas o de gran impacto en la salud de la población.

Fruto de esta colaboración es este segundo Informe Técnico en el que se aborda de forma concisa y clara cuales son los retos a los que enfrentamos debido los cambios demográficos sobrevenidos desde una faceta social y económica, sin olvidar la vertiente de salud pública, analizando también cual es el verdadero valor de las vacunas efectivas como el caso que nos ocupa: la vacunación contra el Herpes Zóster.

Junto con las mejoras sociales, económicas, demográficas, sanitarias y epidemiológicas, sin duda los medicamentos (y por ende las vacunas) constituyen una de las innovaciones que más han contribuido al bienestar de la sociedad a lo largo de nuestra historia reciente, ayudando a mejorar sustancialmente la esperanza de vida, el estado de salud y la calidad de vida de las personas.

*Nuestro deseo y objetivo al realizar este documento es aportar un **nuevo enfoque** en la evaluación de los medicamentos y tecnologías sanitarias **basado más en el Valor** (social que genera) **que en el Gasto** (económico que ocasiona) que debe entenderse en este caso como una inversión en un bien público.*

Málaga, 20 de diciembre de 2021

Abreviaturas empleadas	
anti-JAK	Fármacos inhibidores enzimas Janus Quinasa
AVAC / QALY	Años de vida ganados ajustados por calidad
BDCAP	base de datos clínicos de atención primaria
CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos
CVRS	Calidad de Vida Relacionada con la Salud
DAP	Disposición a pagar
EQ-5D	EuroQol 5D, cuestionario genérico de CVRS
HZ	Herpes Zóster
HZ/su	vacuna Shingrix®
IMC	Inmunidad mediada por células
NMA	Net-work metaanalysis
NNV (NNT)	Numero necesario a vacunar para prevenir un caso de HZ o NPH
NPH	neuralgia post-herpética
OR	Odds ratio
RCGP	Royal College of General Practitioners
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
RZV	vacuna Shingrix®
SNC	Sistema nervioso central
SNS	Sistema Nacional de Salud
TM	Tasa de mortalidad
TOS	Trasplante órganos sólidos
TPH	Trasplante progenitores hematopoyéticos
TS	Tumores sólidos
VBHC	Asistencia sanitaria basada en valor
VE	Eficacia vacunal
VIH	virus de inmunodeficiencia humana
VZV	Virus varicela zóster
ZBPI	Zoster Brief Pain Inventory
ZVL	Vacuna Zostavax®

ÍNDICE

Introducción	7
Casos e incidencia	8
Consecuencias y complicaciones del Herpes Zóster y la neuralgia post-herpética a nivel sanitario	11
Vacunas contra el herpes zóster	15
Eficacia de la vacunación contra el Herpes Zóster y la neuralgia post-herpética.	17
Objetivos del informe	21
Evaluación Fármaco-Económica de las vacunas	23
Estudios previos realizados en España	23
Actualizando datos: supuestos y cálculos previos	28
Evaluación clínica y económica de las vacunas contra el herpes zoster	31
Datos epidemiológicos	32
Impacto presupuestario	33
Casos de herpes zóster evitados por la vacunación	35
Coste por paciente respondedor (coste vacunación)	36
Costes Directos Sanitarios	37
Análisis con presupuesto de farmacia fijo	39
A modo de epílogo	41
Referencias	45

FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Incidencia de herpes zóster por 100.000 habitantes, por grupo de edad y sexo. España, 2014- 2018	10
Figura 2. Eficacia de la vacuna contra el Herpes Zóster en sujetos de ≥ 60 años y en sujetos de ≥ 70 años, contra la neuralgia post-herpética en sujetos de ≥ 60 años y en sujetos de ≥ 70 años	17
Figura 3. Coste-efectividad incremental de las diferentes estrategias de vacunación en una cohorte de 65 años	26
Tabla 1. Casos, incidencia, hospitalizaciones, defunciones y tasa de defunción por herpes zóster en España.	9
Tabla 2. Incidencia de Herpes Zoster según grupo de población	11
Tabla 3. Casos y hospitalizaciones por herpes zoster y por neuralgia post-herpética (1998-2018) por grupos de edad.	13
Tabla 4. Número Necesario a Vacunar (NNV) para evitar un caso de Herpes Zóster o neuralgia post-herpética según la edad de vacunación	19
Tabla 5. Reducción de la utilización de recursos sanitarios por cada 100.000 personas vacunadas	20
Tabla 6. Población en España susceptible de vacunación para el herpes zóster	28
Tabla 7. Herpes Zóster y sus complicaciones en las cohortes de estudio: probabilidades y costes.	30

<i>Tabla 8. Probabilidades de Herpes Zóster y sus complicaciones en población con condiciones de riesgo</i>	30
<i>Tabla 9. Costes de las vacunas analizadas</i>	30
<i>Tabla 10. Eficacia vacunal</i>	31
<i>Tabla 11. Número de casos de Herpes Zóster y neuralgia post-herpética en la población estudiada</i>	32
<i>Tabla 12. Número de pacientes con complicaciones debido al Herpes Zóster</i>	33
<i>Tabla 13. Impacto presupuestario de la vacunación para Herpes Zóster en diferentes grupo de población</i>	33
<i>Tabla 14. Reducción de la utilización de recursos sanitarios para las cohortes de vacunados para Herpes Zóster</i>	34
<i>Tabla 15. Casos evitados de Herpes Zóster mediante uso de las vacunas</i>	35
<i>Tabla 16. Herpes Zóster. Coste por paciente respondedor a la vacunación</i>	36
<i>Tabla 17. Neuralgia post-herpética. Coste por paciente respondedor</i>	36
<i>Tabla 18. Costes directos sanitarios en los pacientes con Herpes Zóster y sus complicaciones en las cohortes de estudio.</i>	37
<i>Tabla 19. Herpes Zóster: Coste por paciente respondedor (incluyendo vacunación y costes directos sanitarios).</i>	38
<i>Tabla 20. Datos con presupuesto fijo de farmacia para vacunación de Herpes Zóster.</i>	39

INTRODUCCIÓN

El virus de la varicela-zóster (VZV) es un α -herpesvirus humano ubicuo y altamente neurotrópico (1). El Herpes Zóster (HZ) es una enfermedad infecciosa vírica aguda y localizada que ocasiona erupción ampular dolorosa en la piel. Está causado por el virus varicela-zóster, que tras la varicela puede permanecer acantonado en los ganglios espinales, del trigémino o en otros de los ganglios de los pares craneales y reactivarse en situaciones de disminución de la inmunidad.

Dado que el ser humano experimenta una disminución natural de la inmunidad mediada por células (IMC) frente al virus varicela zóster (VZV) con la edad, el VZV se reactiva con frecuencia para producir el zoster, caracterizado por una erupción maculopapular o vesicular y dolor de distribución dermatológica. El dolor y la erupción suelen aparecer con pocos días de diferencia. El dolor es intenso y a menudo ardiente (1).

Hace unos 50 años, Edgar Hope-Simpson publicó su hipótesis sobre las interacciones entre la varicela y el herpes zoster (2), el postuló que la reactivación del virus de la varicela zoster (VZV) estaba bajo control inmunológico, y que este control inmunológico podía potenciarse "endógenamente" debido a la reactivación del VZV latente, y "exógenamente" debido a la exposición a la varicela. Esta hipótesis tiene importantes implicaciones políticas y sigue siendo fuente de debate en la actualidad; a saber, ¿la reducción de la circulación del VZV mediante programas eficaces de vacunación pediátrica contra la varicela conduce a un aumento involuntario de la incidencia del herpes zóster (HZ)?.

En 2013, se introdujo en Inglaterra un programa de vacunación contra el herpes zóster (ZVL) para los adultos de 70 años, con un programa de recuperación gradual para los de 71-79 años. El objetivo del trabajo fue evaluar

el efecto de los primeros 3 años del programa de vacunación en la incidencia de herpes zóster y neuralgia postherpética en esta población (3).

En este estudio de base poblacional, se extrajeron datos de la red centinela de atención primaria del Royal College of General Practitioners (RCGP) sobre las consultas con pacientes de 60 a 89 años por herpes zoster y neuralgia postherpética ocurridas entre el 1 de octubre de 2005 y el 30 de septiembre de 2016, obteniendo datos de 164 consultas.

El análisis incluyó a 3,36 millones de años-persona de datos, correspondientes a una media de 310.001 pacientes de entre 60 y 89 años que se registraron en una consulta del RCGP cada año. A lo largo de los tres primeros años de vacunación para las tres cohortes de rutina, la incidencia de herpes zoster se redujo en un 35% y la neuralgia postherpética se redujo en un 50%.

De esta manera, los autores concluyen que el programa de vacunación contra el herpes zóster en Inglaterra tuvo un impacto poblacional equivalente a unos 17.000 episodios menos de herpes zóster y 3.300 episodios menos de neuralgia postherpética. La comunicación del impacto de este programa en la salud pública será importante para modificar la reciente tendencia a la disminución de la cobertura vacunal (3).

CASOS E INCIDENCIA (4-7)

La incidencia global de HZ en nuestro país se estimó en 351,6 por cada 100.000 habitantes y en 625,5 por cada 100.000 habitantes en personas de 50 años o más. La incidencia se incrementó con la edad, sobre todo a partir de los 50-54 años (incremento del 41% respecto al grupo de 45-49 años) y fue siempre más alta en mujeres.

La tasa de hospitalización global por HZ fue 6,75 por cada 100.000 habitantes y 15,7 por cada 100.000 habitantes en personas de 50 años o más.

La tasa de hospitalización fue creciendo con la edad, sobre todo a partir de los 60-64 años (incremento del 50% respecto al grupo de 54-59 años) y resultó siempre más alta en hombres. El 68,8% de casos y el 80,2% de hospitalizaciones por HZ ocurrieron a partir de los 50 años.

El promedio anual de muertes por HZ para el periodo 1999 y 2018 fue de 18 (rango: 12-28 muertes en el año 2000 y 2012 respectivamente) (tabla 1). La tasa de mortalidad (TM) por HZ fue de 0,42 muertes por millón; la TM pasó de 0,35 muertes por millón en 1999 hasta 0,56 en 2018, incrementándose un 60,4% (tabla 1). Las muertes por HZ ocurrieron en adultos: el 33,9% en el grupo de 65-84 años y el 63,5% en personas que tenían 85 años o más. El 64% de las defunciones por HZ se registraron en mujeres.

Tabla 1. Casos, incidencia, hospitalizaciones, defunciones y tasa de defunción por herpes zóster en España.

Año	Casos*	Incidencia / 100.000 hab*	Hospitalizaciones Dp-D14**	Defunciones	Mortalidad / 100.000 hab
2014	58.683	346,4	3.409	22	0,05
2015	59.276	350,8	3.383	23	0,05
2016	60.547	357,4	3.956	22	0,05
2017	61,848	364,6	4.429	25	0,05
2018	57.685	339,1	4.152	26	0,06

*Serie continua de casos notificados por 11 CCAA: Aragón, C. Valenciana, Baleares, Galicia, La Rioja, Canarias, Madrid, Melilla, Castilla la Mancha, Murcia y Navarra.

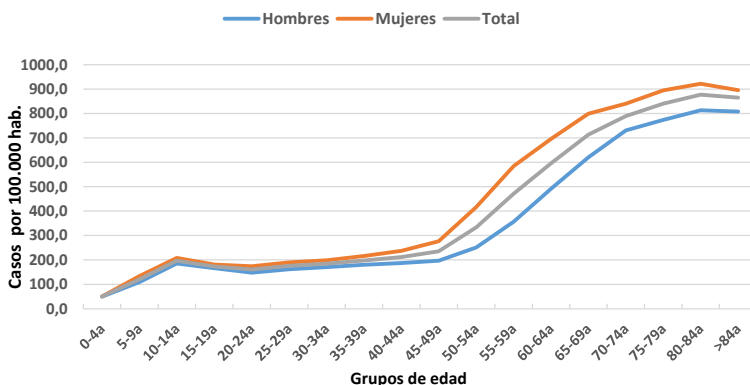
** Hospitalizaciones con diagnóstico de HZ o sus complicaciones en todos los códigos diagnósticos (DP hasta D14).

Fuentes: RENAVE. CNE. ISCIII; Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Subdirección General de Información Sanitaria. Registro de Actividad de Atención Especializada – RAE-CMBD; Instituto Nacional de Estadística. Estadística de mortalidad según la causa de muerte.

La incidencia de HZ como se puede observar en la siguiente figura fue siempre mayor en mujeres que en hombres en todos los grupos de edad

estudiados (figura 1). Como se observa es a partir de los 50 años cuando se produce un aumento significativo en la incidencia de la enfermedad en ambos sexos.

Figura 1. Incidencia de herpes zóster por 100.000 habitantes, por grupo de edad y sexo. España, 2014- 2018



Tomado de (4). Fuentes: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII; INE: población del Padrón municipal a 1 de enero de cada año.

En la siguiente tabla (tabla 2) se muestra la incidencia del Herpes Zoster en distintos grupos de población inmunocompetente (población general y mayores de 65 años) e inmunodeprimidos por diversas causas (trasplantes hematopoyéticos, VIH – virus de inmunodeficiencia humana, fármacos anti-JAK empleados en enfermedades inmunoproliferativas, mielodisplasias, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, etc.).

Se estima que en 2021 se diagnosticarán en España más de 200.000 nuevos casos de tumores sólidos (11). Los pacientes con estos tumores que reciben terapia inmunosupresora tienen cuatro veces mayor riesgo de desarrollar HZ que la población general (22-28 casos/1.000 personas-año) (12).

Tabla 2. Incidencia de Herpes Zoster según grupo de población (6)

Población	Incidencia
Población general inmunocompetente	
Población general	3-5 casos / 1.000 personas / año
Población > 65 años	7,13 casos / 1.000 personas / año
Población con condiciones de riesgo	
Trasplantes progenitores hematopoyéticos (TPH autólogo) (8,9)	160 casos / 1.000 personas / año (2-10 meses tras trasplante) 210 casos / 1.000 personas / año (5 años de trasplante)
Trasplantes de órganos sólidos (TOS)	27-55 casos / 1.000 personas / año
VIH (10)	29,4 casos / 1.000 personas / año
Anti-JAK (inhibidores enzimas Janus Quinasa)	10-110 casos / 1.000 personas / año
Hemopatías malignas	31 casos / 1.000 personas / año
Tumores sólidos (TS)	22-28 casos / 1.000 personas / año

CONSECUENCIAS Y COMPLICACIONES DEL HERPES ZÓSTER Y LA NEURALGIA POST-HERPÉTICA A NIVEL SANITARIO (5,7).

Respecto al Herpes Zoster (HZ)

- El número de hospitalizaciones por HZ aumenta con la edad. Las hospitalizaciones aumentan de manera creciente a partir del grupo de edad 50-54 años (pasando de 2.018 hospitalizaciones entre los 45-49 años a 2.534 en el grupo de 50-54 años, incremento del 20%). El grupo de edad que registra más hospitalizaciones es el ≥ 85 años (8.883 hospitalizaciones en el periodo).
- El 80,2% de las hospitalizaciones se acumulan en personas que tienen 50 o más años y el 63,1% en las que tienen 60 o más años (tabla 3).

Respecto a la Neuralgia Post-Herpética (NPH)

- La neuralgia post-herpética es la principal complicación del Herpes Zóster. Entre 1998 y 2017 se registraron un total de 1.186 hospitalizaciones con diagnóstico principal de NPH, con un promedio anual de 59,3.
- El número de hospitalizaciones por neuralgia post-herpética aumenta con la edad. Las hospitalizaciones aumentan de manera creciente a partir del grupo de edad 55-59 años (pasa de 35 hospitalizaciones entre los 50-54 años a 62 en el grupo de 55-59 años, lo que supone un incremento del 77%). El grupo de edad que registra más hospitalizaciones por neuralgia post-herpética es el de 80-84 años (tabla 3).
- El 91,4% de las hospitalizaciones por neuralgia post-herpética ocurren en personas de 50 o más años y el 83,2% en personas de 60 o más años (tabla 3).

Respecto a la mortalidad por HZ

- Entre 1999 y 2018 se registraron un total de 378 muertes por HZ, lo que supone una media de 18,9 muertes al año, con un rango de valores comprendido entre 12 (en el año 2000) y 28 (en 2012) (tabla 1).
- Globalmente, para el conjunto de años, el 64% (242/378) de las muertes por HZ se registraron en mujeres. Las muertes por HZ ocurren en la población adulta a partir del grupo de edad de 45-64 años, que acumula el 2,8% del total de defunciones; el 33,2% ocurren entre los 65-84 años y el 64,0% en personas de 85 años o más años.

Tabla 3. Casos y hospitalizaciones por herpes zóster y por neuralgia post-herpética (1998-2018) por grupos de edad.

Grupo de edad	Herpes zóster						Neuralgia Posherpética		
	*Casos	Porcentaje	Porcentaje acumulado	Hospita- lizaciones ^α	Porcentaje	Porcentaje acumulado	Hospita- lizaciones ^β	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0-4a	1931	0,65	0,65	572	0,96	0,96	0	0	0
5-9a	5277	1,77	2,42	774	1,31	2,27	3	0,25	0,25
10-14a	8407	2,82	5,24	806	1,36	3,63	4	0,34	0,59
15-19a	6968	2,34	7,58	597	1,01	4,64	0	0	0,59
20-24a	6723	2,26	9,83	605	1,02	5,66	0	0	0,59
25-29a	8276	2,78	12,61	908	1,53	7,19	17	1,43	2,02
30-34a	10369	3,48	16,09	1537	2,59	9,78	18	1,52	3,54
35-39a	13728	4,61	20,69	1935	3,26	13,04	22	1,85	5,40
40-44a	15214	5,10	25,80	1904	3,21	16,25	14	1,18	6,58
45-49a	16134	5,41	31,21	2108	3,55	19,81	25	2,11	8,68
50-54a	21238	7,13	38,34	2534	4,27	24,08	35	2,95	11,64
55-59a	26438	8,87	47,21	3249	5,48	29,56	62	5,23	16,86
60-64a	28181	9,46	56,66	4348	7,33	36,89	97	8,18	25,04
65-69a	30791	10,33	67,00	5653	9,53	46,43	141	11,89	36,93
70-74a	29321	9,84	76,83	6819	11,50	57,93	195	16,44	53,37
75-79a	24543	8,23	85,07	7992	13,48	71,40	206	17,37	70,74
80-84a	22857	7,67	92,74	8073	13,61	85,02	209	17,62	88,36
≥85a	21645	7,26	100	8883	14,98	100	138	11,64	100
Total	298041	100		59297	100		1186	100	

*Serie continúa de casos notificados por 11 CCAA: Aragón, C. Valenciana, Baleares, Galicia, La Rioja, Canarias, Madrid, Melilla, Castilla la Mancha, Murcia y Navarra, años 2014-2018.

α: Todos los códigos diagnósticos, años 1998-2017; β: Solo diagnóstico principal, años 1998-2017

Fuentes: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII; CMBD-RAE. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Finalmente, en el estudio más reciente publicado, Díez-Domingo et al. en 2021 (13), se expone que la carga económica del herpes zóster (HZ), incluyendo su complicación más común, la neuralgia postherpética (NPH), y su impacto en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) no está bien descrita en España. El objetivo de este estudio fue estimar los costes sanitarios relacionados con el HZ y su impacto en la CVRS en adultos españoles de 50 años o más.

Para ello, se realizó un estudio prospectivo observacional con pacientes con Herpes Zóster reclutados a través de cuatro redes de médicos

generales en España. Los datos de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se recopilaron mediante el cuestionario EuroQoL-5D (EQ-5D); el dolor relacionado con el HZ y la interferencia asociada con las actividades de la vida diaria (AVD) se evaluaron mediante el cuestionario Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI) en los días 0 (inicio de la erupción del HZ), 15, 30, 60 y 90; los pacientes con NPH se evaluaron hasta el día 270. Se registró la utilización de recursos médicos durante todo el seguimiento del estudio. También se evaluó la pérdida de trabajo de los pacientes/cuidadores. Los costes se calcularon tanto desde la perspectiva del pagador como de la sociedad.

Se incluyeron un total de 545 pacientes con Herpes Zóster, la edad media era de 66,9 años, con edades comprendidas entre 50 y 91 años; el 57,2% eran mujeres. El 86,2% no sufrieron ninguna complicación, el 4,6% desarrollaron neuralgia post-herpética y el 9,2% tuvieron alguna complicación (excluida la NPH).

Durante los días 0-30 posteriores al diagnóstico de HZ, la puntuación media de utilidad EQ-5D fue de 0,738, lo que equivale a una pérdida de utilidad de 0,138 a los 90 días. El sueño fue el componente de la AVD más afectado. Los costes medios del HZ en la cohorte global fueron de 240 y 296 euros desde la perspectiva del pagador/sociedad, respectivamente; de la misma manera, 187 euros / 242 euros para los pacientes con HZ sin complicaciones relacionadas con el HZ; y 571 euros / 712 euros para los pacientes que desarrollaron NPH. La mayoría de los costes se produjeron durante los días 0-30.

Estos autores determinaron que, en España, el Herpes Zóster y las complicaciones relacionadas con él, como es la neuralgia post-herpética, reducen la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes (debido síntomas y problemas que interfieren en la vida diaria) y aumentan la carga económica tanto para los pagadores como para la sociedad en general.

VACUNAS CONTRA EL HERPES ZÓSTER

En nuestro país, hay actualmente dos vacunas autorizadas frente a herpes zóster (**HZ**), ambas indicadas para la prevención del HZ y la neuralgia post-herpética (**NPH**) en personas a partir de los 50 años de edad:

- La vacuna Zostavax® (**ZVL**), (2006), vacuna atenuada de virus vivos de varicela zoster que se administra en pauta de una dosis y está contraindicada en estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida.
- La vacuna Shingrix® (HZ/su) (**RZV**), (2018), contiene la glicoproteína E del Virus Varicela Zóster y el adyuvante AS01B, que se administra con una pauta de dos dosis y que también está indicada para las personas con condiciones de riesgo que conllevan inmunodeficiencia a partir de los 18 años de edad.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que:

- Tanto la vacuna viva atenuada (ZLV) frente al HZ como la vacuna de subunidades RZV (HZ/su) demuestran ser seguras y efectivas, reduciendo la incidencia y la gravedad del herpes zóster y de sus complicaciones, sobre todo de la NPH (1,2).
- Los países que han implantado programas de vacunación con ZLV en personas adultas mayores han estimado una efectividad vacunal del 51%-62% para prevenir el HZ y del 65%-88% para prevenir la NPH, aunque admiten un escaso impacto sobre la epidemiología del zóster debido a las bajas coberturas alcanzadas (del 14%-72%) (1,3).
- Recientemente se han publicado los primeros estudios de efectividad de la vacuna RZV (HZ/su), en los que se observa una elevada efectividad en la prevención de HZ y NPH en personas a

partir de los 65 años, que incluyó población sana y población inmunocomprometida. La efectividad para prevenir el HZ fue del 70% y del 76% para prevenir la NPH. Estos estudios ponen de manifiesto la necesidad de la administración de la pauta completa con dos dosis (14). Hay también dos estudios adicionales de efectividad en EE. UU., en adultos sanos mayores de 50 años vacunados con RZV (15, 16) en el primer estudio, la efectividad frente a HZ fue del 85,5% y, en el segundo, del 83,5%.

- La eficacia y efectividad de la vacuna ZVL disminuye de manera pronunciada a lo largo de los años, siendo también menor a mayor edad, mientras que la de la vacuna RZV (HZ/su) es superior a la de ZVL y no es dependiente de la edad. La población vacunada en la infancia frente a varicela también puede desarrollar HZ (17), aunque se ha observado una disminución de la enfermedad del 69% en menores de 10 años previamente vacunados con dos dosis (de 41,6 a 12,8 casos por 100.000 habitantes) (5).

EFICACIA DE LA VACUNACIÓN CONTRA EL HERPES ZÓSTER Y LA NEURALGIA POST-HERPÉTICA.

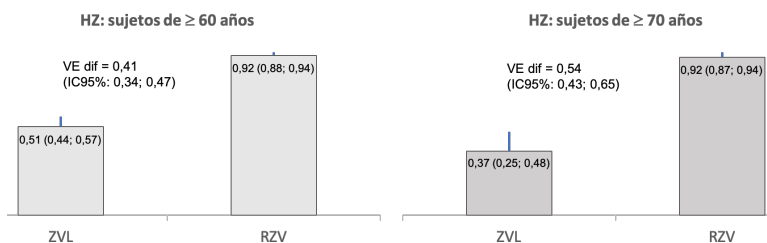
Respecto a los resultados de eficacia nos hemos basado en un meta-análisis reciente (18) en el que se compararon ambas vacunas objeto de estudio, la RZV (HZ/SU) intramuscular (IM) y la ZVL subcutánea (SC).

En la figura 2 se muestran los resultados del network meta-analysis (NMA) para la eficacia vacunal (VE) contra el HZ en sujetos de ≥ 60 años y de ≥ 70 años. La RZV (HZ/su) (IM) tuvo una mayor VE que la ZVL (SC) en ambos grupos de edad. La eficacia vacunal (VE)¹ se calcula mediante:

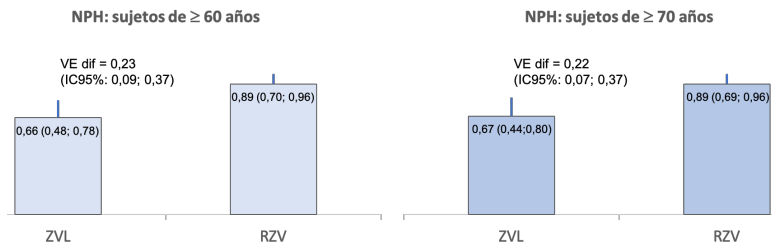
$$VE = \frac{\text{Riesgo grupo no vacunado} - \text{Riesgo grupo vacunado}}{\text{Riesgo grupo no vacunado}}$$

El valor máximo que puede alcanzar la eficacia vacunal es de 1,00, valor que se corresponde con que el 100% de los pacientes obtienen el beneficio esperado con la vacuna (evitar padecer la enfermedad).

Figura 2. Eficacia de la vacuna contra el HZ en sujetos de ≥ 60 años y en sujetos de ≥ 70 años, contra la NPH en sujetos de ≥ 60 años y en sujetos de ≥ 70 años (18)



¹ Vaccine effectiveness. Medicins sans frontiers. Disponible en: <https://medicalguidelines.msf.org/viewport/mme/english/7-6-vaccine-effectiveness-32408146.html>. Accedido el 19 de noviembre de 2021.



IC: intervalo de confianza; HZ: herpes zóster; IM: intramuscular; NPH: neuralgia post-herpética; RZV: vacuna recombinante contra el zóster; SC: subcutánea; VE: eficacia de la vacuna; AVE: años de edad; ZVL: vacuna contra el zóster.

La diferencia entre el VE de RZV (HZ/su) (IM) y de ZVL (SC) fue de 0,41 (IC del 95%: 0,34, 0,47) (figura 2) en los sujetos de ≥ 60 años y de 0,54 (IC del 95%: 0,43, 0,65) en los sujetos de ≥ 70 años, lo que indica que el VE de RZV (HZ/su) (IM) fue 41 puntos porcentuales y 54 puntos porcentuales mayor que el VE de ZVL (SC) en los sujetos de ≥ 60 años y ≥ 70 años respectivamente, esta diferencia entre ambas fue significativamente diferente entre las dos vacunas en ambos grupos de edad, ya que el IC no incluía el cero.

En otra publicación de van Oorschot et al. (19) se obtuvo la efectividad de la vacunación mediante modelización a partir de una cohorte sujetos vacunados. En esta se analizaron evitación de casos de HZ y NPH, complicaciones, muertes, visitas al médico de cabecera y casos de hospitalización para tres estrategias de vacunación diferentes: vacunación con RZV (HZ/su), vacunación con ZVL y no vacunación.

En la siguiente tabla se muestran los resultados hallados desde la perspectiva de la medicina basada en la evidencia. A partir de los datos se pueden obtener los valores correspondientes a las medidas de relevancia clínica calculado mediante la incidencia de la enfermedad respecto a placebo, obteniéndose un parámetro semejante al NNT-número necesario a tratar (en nuestro caso el número necesario a vacunar en la población estudiada para que 1 sujeto no presente la enfermedad).

Tabla 4. Número Necesario a Vacunar (NNV) para evitar un caso de HZ o NPH según la edad de vacunación (19)

Edad de la cohorte	NNV HZ		Odds ratio para HZ RZV/ZVL	NNV NPH		Odds ratio para NPH RZV/ZVL
	RZV	ZVL		RZV	ZVL	
50 años	10	39	3,9	69	328	4,75
60 años	9	27	3,0	55	171	3,11
65 años	10	23	2,3	54	134	2,48
70 años	12	45	3,75	65	98	1,51
80 años	17	156	9,18	82	258	3,15

La cobertura poblacional tanto de la RZV como de la ZVL se fijó en el 48,3%. HZ: herpes zóster; NNV: número necesario para vacunar; RZV: vacuna recombinante adyuvada contra el zóster; ZVL: vacuna viva contra el zóster.

El **número necesario a vacunar (NNV)** para evitar un caso de HZ y NPH se obtuvo aplicando el siguiente cálculo (19):

$$NNV = \frac{1}{\frac{n^{\circ} \text{ casos controles}}{n^{\circ} \text{ personas no vacunadas}} - \frac{n^{\circ} \text{ casos vacunados}}{n^{\circ} \text{ personas vacunadas}}}$$

En consonancia con estos resultados, para la vacuna RZV (HZ/su), el NNV para evitar un caso de Herpes Zóster fue más bajo en la cohorte de 60 años (NNV=9) y el NNV para evitar un caso de neuralgia post-herpética fue más bajo en la cohorte de 65 años (NNV=54) (tabla 4).

La mayor efectividad de la RZV (HZ/su) se muestra con el cálculo de la odds ratio, donde se puede observar la superioridad de una vacuna frente a otra, es decir, cuantas veces es mejor la vacuna RZV (HZ/su) que la vacuna ZVL para evitar un caso de herpes zóster o de neuralgia post-herpética.

De hecho, en el estudio antes mencionado se demuestra que:

- El mayor número de casos de HZ y NPH evitados con la RZV (HZ/su) en comparación con la ZVL en todas las cohortes de edad conduce a una importante reducción del uso de recursos sanitarios, lo que

podría ser un indicador de una reducción de los costes directos sanitarios e indirectos debidos al HZ.

- El número de visitas al médico de cabecera por cada 100.000 personas vacunadas es mayor en las cohortes de 60 y 65 años para ambas vacunas, y siempre mayor para la RZV (HZ/su) en comparación con la ZVL.
- El número de hospitalizaciones evitadas aumenta con el aumento de la edad para la RZV (HZ/su), lo que refleja el mayor riesgo de hospitalización debido al HZ en las personas mayores.

Una forma de conocer que aporta la vacunación de la población es a través de la *asistencia sanitaria basada en valor*. De esta forma a van Oorschot et al. (19) les interesó conocer cual era la reducción en utilización de recursos sanitarios que induce la vacunación de la población como otra medida más de resultados en salud. En la siguiente tabla (tabla 5) se exponen sus resultados por cada 100.000 personas vacunadas. Los ahorros de recursos sanitarios empleados (Atención Primaria – AP – y Hospitalaria – AE) son considerablemente mayores en el caso de vacunación con RZV (HZ/su) que con la vacuna ZVL.

Tabla 5. Reducción en la utilización de recursos sanitarios por cada 100.000 personas vacunadas.

Grupo de edad	Visitas a AP evitadas		Hospitalizaciones evitadas	
	RZV	ZVL	RZV	ZVL
50 años	17.481	3.652	126	17
60 años	22.078	6.375	216	42
65 años	23.447	8.702	266	69
70 años	20.105	5.109	276	49
80 años	15.243	1.629	394	42

El mayor número de casos de HZ y NPH evitados con la RZV (HZ/su) en comparación con la ZVL en todas las cohortes de edad conduce a una

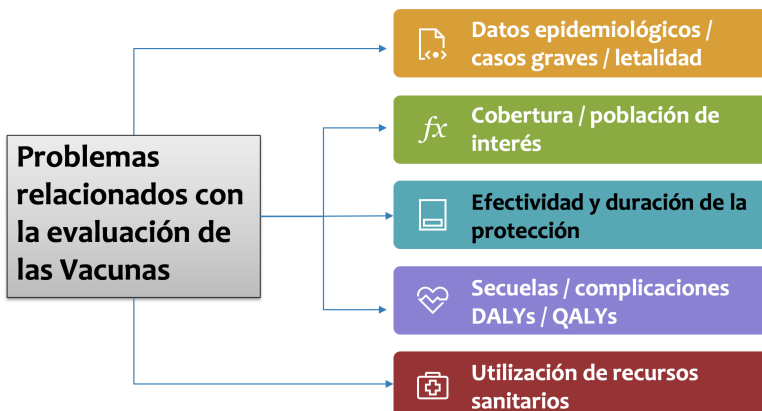
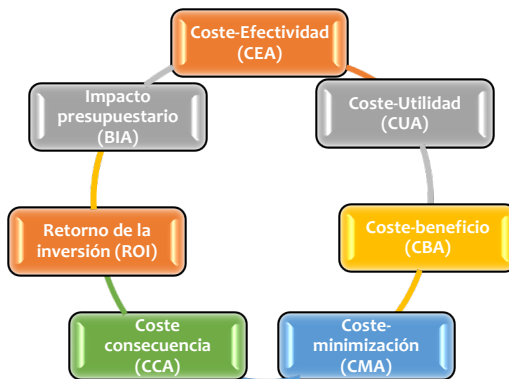
importante reducción del uso de recursos sanitarios, lo que podría ser un indicador de una reducción de los costes directos debidos al HZ (tabla 5). El número de visitas al médico de cabecera por cada 100.000 personas evitadas es mayor en las cohortes de 60 y 65 años para ambas vacunas, y siempre mayor para la RZV (HZ/su) en comparación con la ZVL. El número de hospitalizaciones evitadas aumenta con el aumento de la edad para la RZV (HZ/su), lo que refleja el mayor riesgo de hospitalización debido al HZ en las personas mayores.

OBJETIVOS DEL INFORME

Nuestro objetivo al realizar este informe fue responder a 2 preguntas, una clínica y otra económica:

- ¿Cuál sería el impacto económico en el Sistema Nacional de Salud (SNS) la introducción de cada una de las vacunas existentes en 2 cohortes de poblacionales de 65 y 80 años?
- ¿Qué pauta de vacunación frente a HZ es más eficiente para las cohortes poblacionales y en pacientes inmunocomprometidos?

Tipos de análisis mas frecuentes en Economía de la Salud



Economic Analysis of Vaccination Programs: An ISPOR Good Practices for Outcomes Research Task Force Report. Value in Health 2018; 21: 1133-49. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.08.005>

EVALUACIÓN FÁRMACO-ECONÓMICA DE LAS VACUNAS

ESTUDIOS PREVIOS REALIZADOS EN ESPAÑA

Desde la perspectiva clínica y económica, en 2007 el Ministerio de Sanidad solicitó un estudio sobre síntesis de la evidencia sobre el coste-efectividad de la vacuna ZVL (20). En esta revisión se encontró una evaluación económica (21) en el que se determinó que para que los costes de la vacuna fueran menores de 100.000\$ por año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC / QALY), la vacuna debería tener un precio inferior a 200\$, la edad de vacunación ser menor de 70 años y la duración de la eficacia de la vacuna debería de ser superior a 30 años.

La vacunación sería más coste-efectiva en personas con edades comprendidas entre 60 y 64 años, que en mayores de 80 años. Teniendo en cuenta las características de la vacuna: las incertidumbres en cuanto a la duración de protección, la contraindicación de uso en personas inmunodeprimidas, la disminución de la eficacia con el paso del tiempo, la menor eficacia en los adultos de mayor edad y la evidencia científica disponible en aquel momento en España, al igual que en la mayoría de países europeos se tomó la decisión de no incluir la vacuna en el programa de vacunación de adultos.

El primer estudio realizado en España (22), publicado en 2016 comparó la vacunación con ZVL en población de 50 años o más con la estrategia de no vacunación. Se realizó un modelo de Markov² con ciclos

² En la teoría de la probabilidad, se conoce como **modelo de Markov** a un tipo especial de proceso en el cual las variables de estudio muestran cambios con el tiempo en el que la probabilidad de que ocurra un evento depende *solamente* del evento inmediatamente anterior. Los modelos de Markov son modelos estocásticos que ayudan a modelizar eventos sanitarios complejos, que pueden simplificarse en exceso con los modelos determinísticos. Con la modelización de Markov se intenta simular de una manera más «realista» lo que ocurre en el proceso de la enfermedad. Los procesos de Markov son especialmente útiles para modelizar enfermedades crónicas.

mensuales durante toda la vida del paciente; el modelo había sido validado y publicado previamente y se adaptó al caso español, los costes utilizados fueron del año 2013 y las evaluaciones se realizaron desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) y desde la sociedad.

El trabajo estimó que con coberturas poblacionales del 30% el coste, en población de 50 años y más, era de 16.577 euros/AVAC, con un coste 2.025 euros por caso evitado y 5.594 por caso evitado de NPH desde una perspectiva de pagador. Una de las principales limitaciones es que los datos de eficacia de la vacuna se toman de los ensayos clínicos con un seguimiento únicamente de tres años, si bien en el análisis de sensibilidad se tomaron datos de seguimiento hasta siete años tras la vacunación.

En 2017 el Ministerio de Sanidad encargó a la Red de Agencias de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias y Medicamentos un segundo estudio de coste-efectividad (23). Este estudio consistió en una revisión sistemática de la literatura científica actualizada y en un estudio de coste-efectividad (utilizando un modelo económico desarrollado de novo) que comparó la estrategia de no vacunación frente a la de vacunación con ZVL y RZV (HZ/su).

El caso base se centró en la población de 65-75 años, aunque se hicieron análisis para otros grupos de edad, así como para población con enfermedades crónicas prevalentes e inmunodeprimidos. Se tuvo en cuenta de forma principal la perspectiva del SNS. En este análisis se fundamentó en un modelo de Markov con ciclos anuales y seguimiento durante toda la vida.

La estrategia con mayor probabilidad de ser coste-efectiva resultó la vacunación de la cohorte de 65 años con vacuna RZV (HZ/su) con un coste por AVAC de 6.930 euros frente a la no vacunación, resultando mas eficaz y mas barata (opción dominante) al comparar con la vacunación con ZVL. El coste estimado de vacunar con ZVL respecto a no vacunar fue de 20.830 euros/AVAC, (el umbral establecido en España para determinar si una

intervención es coste-efectiva oscila entre 22.000 y 25.000 euros por AVAC ganado), por tanto, ambas opciones de vacunación fueron coste-efectivas al no superar el umbral establecido (entre 22.000-24.000 €/AVAC) (24).

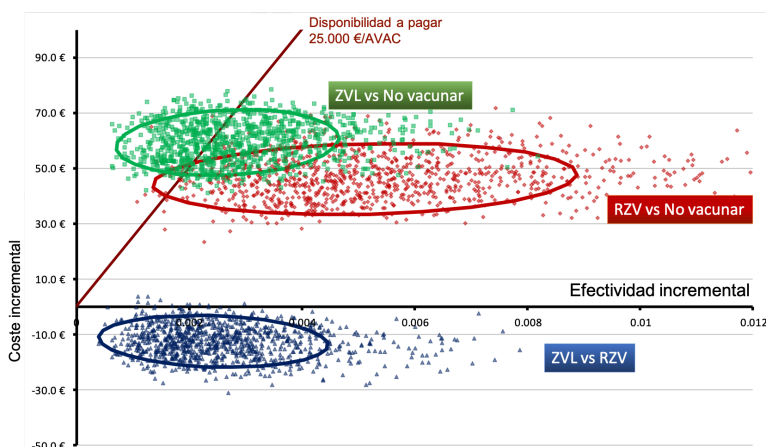
En los diferentes análisis de sensibilidad realizados (cambios en las variables que pueden afectar al resultado), la probabilidad de que la vacunación con RZV (HZ/su) sea la opción más coste-efectiva se estimó en cerca del 99%, mientras que al comparar ZVL con la estrategia de no vacunación casi la mitad de las simulaciones se situarían por encima del umbral de 25.000 euros/AVAC y por lo tanto en estos casos la vacunación no se consideraría coste-efectiva (figura 3).

En poblaciones con patologías crónicas e inmunocomprometidos la vacuna RZV (HZ/su) mostró un perfil de coste-efectividad más favorable. En el primer caso el coste/AVAC sería de 4.468 euros y en el caso de los inmunocomprometidos la estrategia de vacunar con RZV (HZ/su) resultó dominante respecto a no vacunar. Únicamente en el caso de que el precio de ZVL fuera inferior a 80€ y el precio de RZV superior a 160€ por dosis (320€ para la pauta de dos dosis) la vacunación con ZVL se consideraría la opción más coste-efectiva.

Este análisis realizado para España asumió un precio de 130€ para ZVL (Zostavax®) y un precio de 81,62€ por dosis para Shingrix® (163,24€ para la pauta de dos dosis), si bien este era un precio hipotético (dado que Shingrix no se encontraba comercializada en el momento de realización del análisis). Teniendo en cuenta la ganancia en calidad de vida debido a la disminución del número de pacientes afectados y disminución de recursos sanitarios por la utilización de vacunas, se concluye que es más coste-efectivo vacunar a los mayores de 65 años con la vacuna RZV (HZ/su) (Shingrix®), así como que la estrategia de vacunar con RZV (HZ/su) frente a ZVL es también coste-efectiva.

Así mismo, en el informe anterior, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad sobre el precio de las vacunas que concluyó que únicamente en el caso de que el precio de ZVL se situara por debajo de los 80€ por dosis y el de RZV por encima de los 160€ por dosis, la ratio coste-efectividad incremental de RZV frente a ZVL sobrepasaría el umbral de 25.000€ por AVAC indicando que la vacunación con ZVL sería la opción más coste-efectiva. Teniendo en cuenta el precio finalmente aprobado para Shingrix® en España, y el actual de Zostavax®, se confirma que según este informe que la vacuna RZV continuaría siendo coste-efectiva.

Figura 3. Coste-efectividad incremental de las diferentes estrategias de vacunación en una cohorte de 65 años



Tomado y modificado de: Vallejo-Torres et al. 2018

En este informe se describe que el impacto presupuestario que supone la vacunación de la cohorte de los 65 años con RZV (HZ/su) fue de 37-39 millones de euros al año tomándose la cobertura de vacunación conseguida para la gripe y con costes del año 2018; la implantación de un catch-up (actualización) en la población de 65 a 79 años supondría un impacto presupuestario de 478 millones de euros.

El impacto presupuestario de vacunar a la totalidad de las personas con condiciones de riesgo asciende a más de 166 millones de euros. La vacunación de una cohorte de 65 años de edad asciende a 151 millones de euros.

Tal y como se ha visto a lo largo de estos párrafos y en otras publicaciones, una estrategia con dos dosis de RZV (HZ/su) fue superior en la reducción de la carga de HZ en comparación con una dosis única o una dosis única + refuerzo de ZVL. Ambas vacunas podrían ser potencialmente rentables para un umbral de disposición a pagar convencional para las intervenciones preventivas (25). Sin embargo, que RZV (HZ/su) o ZVL sean la alternativa más rentable depende en gran medida del coste diferencial entre ambas vacunas.

Con los precios actuales (2021) tanto de la vacuna ZVL (120,25 €) como de la vacuna RZV (HZ/su) (279,35 €) se modificarían los resultados de coste-efectividad anteriormente expuestos, confirmándose que, según el informe anterior de 2017, la vacuna RZV continuaría siendo coste-efectiva frente a ZVL.

Sin embargo, también interesa tener en cuenta la pérdida de años de vida debidos a la propia enfermedad y a sus complicaciones. En un estudio de cohorte que incorporó datos epidemiológicos específicos de Canadá y los resultados de eficacia de la vacuna se calcularon los diferentes estados de herpes zoster (sin zoster, zoster y NPH) (26). Se comparó la incidencia específica por grupo de edad, el uso de recursos sanitarios, la mortalidad, los años de vida perdidos y los años de vida perdidos ajustados a la calidad (AVAC) por herpes zoster y NPH en una cohorte vacunada frente a una no vacunada. En este estudio se relata que los años de vida perdidos en las cohortes de 60, 70, 75 y 80 años fueron de 4.187, 3.905, 3.485 y 5.952 años respectivamente, cifras para tener en cuenta.

ACTUALIZANDO DATOS: SUPUESTOS Y CÁLCULOS PREVIOS

En la siguiente tabla se muestran los datos referentes a la población susceptible de ser vacunada en nuestro país con datos procedentes del Instituto Nacional de Estadística a fecha 1 de enero de 2021 (27) por grupos quinquenales. A partir de ella se eligieron las cohortes de 65 años y de 80 años para nuestro informe, además de la población inmunodeprimida.

También para cada grupo poblacional (cohorte de 65 y 80 años) se analizaron el número de pacientes que tendrán Herpes Zóster (HZ), los que tendrán neuralgia post-herpética (NPH) y los pacientes que ingresarán a nivel hospitalario, así como las complicaciones que sufrirán (del sistema nervioso central - SNC -, oculares y otras).

Tabla 6. Población en España susceptible de vacunación para el herpes zóster.

	60-64 años	65-69 años	70-74 años	75-79 años	80-84 años	85-89 años	90-94 años	95-99 años	100 años y más
TOTAL	2.912.674	2.424.312	2.212.176	1.747.869	1.273.071	996.416	435.917	111.312	17.308
ANDALUCÍA	509.231	406.916	365.538	284.843	202.467	141.605	54.558	12.289	2.597
ARAGÓN	85.467	70.900	65.688	53.267	40.982	35.840	16.726	4.648	611
ASTURIAS	80.160	69.492	63.530	45.719	36.659	32.290	14.501	3.814	562
BALEARES	64.065	53.166	46.286	34.230	23.463	16.578	7.364	1.866	271
CANARIAS	128.737	106.355	87.530	67.001	44.602	30.871	11.337	2.705	721
CANTABRIA	42.028	35.317	30.686	22.380	17.322	14.812	6.821	1.819	268
CAST Y LEÓN	173.938	144.637	132.728	112.682	90.581	80.019	39.822	11.604	1.631
CAST - LA MANCHA	122.513	95.931	85.792	73.309	57.285	48.966	22.602	5.582	759
CATALUÑA	451.711	385.873	357.141	278.151	197.191	158.140	70.988	18.366	2.511
C VALENCIANA	313.369	267.359	243.640	194.222	132.247	94.977	38.943	8.991	1.373
EXTREMADURA	69.932	55.365	49.692	42.184	34.041	27.448	11.438	2.678	400
GALICIA	183.167	163.760	159.292	130.470	101.978	83.889	36.811	9.792	1.832
MADRID	384.788	318.535	294.551	231.530	161.716	125.965	58.306	15.762	2.373
MURCIA	81.612	65.297	58.374	44.525	33.691	24.169	9.620	2.037	254
NAVARRA	40.155	33.689	31.425	24.367	17.817	14.409	6.783	1.911	246
PAÍS VASCO	151.718	128.401	120.348	92.733	69.307	56.731	24.960	6.221	731
RIOJA, LA	20.729	16.989	15.465	12.660	9.122	8.161	3.707	1.084	133
CEUTA	4.636	3.221	2.415	1.903	1.361	836	317	69	22
MELILLA	4.718	3.109	2.055	1.693	1.239	710	313	74	13

Fuente: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t20/e245/po8/l0/&file=02002.px>

El porcentaje de casos de Herpes Zóster que requirieron hospitalización se calculó empleando los datos suministrados por el Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra correspondiente al año 2017 (23), que permite estimar esta probabilidad de hospitalización tanto en población general, como en población con comorbilidades y en población inmunodeprimida. El porcentaje de casos hospitalizados que presenta una complicación se calculó de acuerdo con la información publicada en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), categorizando sus complicaciones (23, 28). Estos datos fueron revisados a partir de los datos de la publicación de Díez-Domingo et al. en 2021 (13).

Es importante señalar que la incidencia estimada a través de la base de datos clínicos de atención primaria (BDCAP) (28) se corresponde a población general y no excluye por tanto a personas inmunodeprimidas, para las cuales la vacunación con ZVL está contraindicada.

En las siguientes tablas se muestran las probabilidades de padecer un herpes zoster y de sus complicaciones más habituales en las cohortes de estudio (65 años, 80 años e inmunodeprimidos), y sus respectivos costes de tratamiento (actualizados a 2021) (tabla 7 y 8) - se tuvo en cuenta para cada paciente el coste que supone el diagnóstico y tratamiento (20) del HZ a nivel de Atención Primaria (AP), el coste que supone por paciente el diagnóstico y tratamiento de la neuralgia post-herpética a nivel ambulatorio y el coste en caso de hospitalización por complicaciones derivadas del herpes zoster, también se analizaron las complicaciones del SNC, las complicaciones oftalmológicas y otras complicaciones.

También se muestran los costes de cada vacuna analizada (tabla 9), así como la eficacia de cada vacuna (tabla 10).

Tabla 7. Herpes Zóster y sus complicaciones en las cohortes de estudio: probabilidades y costes (13, 23, 26,27).

Cohorte Población de referencia		Probabilidades y Costes empleados					
		Ambulatorias		Hospital	Complicaciones		
		HZ	NPH	HZ	SNC	oftálmicas	otras
65 años	530.169	0,01270	0,14002	0,04795	0,30242	0,12097	0,16532
		298,5€	828,3€	4.717,2€	5.242,0€	340,4€	595,7€
80 años	338.443	0,01795	0,21286	0,07514	0,31161	0,14868	0,22403
		298,5€	828,3€	4.717,2€	5.242,0€	340,4€	595,7€

Tabla 8. Probabilidades de Herpes Zóster y sus complicaciones en población con condiciones de riesgo (23,26,27).

Población con condiciones de riesgo: inmunodeprimida	HZ	NPH	Hospitalización
TPH y TOS	0,02045	0,31645	0,07035
VIH			
Anti-JAK			
Hemopatías malignas			
Tumores sólidos			

Tabla 9. Costes de las vacunas analizadas.

Nombre comercial	Presentación	CN	Nº de dosis	Coste dosis PVL	Coste Pauta completa
ZOSTAVAX® (ZVL)	susp. iny. en jeringa prec	654488	1	130€	120,25 €
SHINGRIX® (RZV)	Polvo y susp. para sol. iny.	729304	2	163,24€	302 €

CN: código nacional; PVL: precio venta laboratorio; Coste pauta completa: PVL -7,5% RDL 8/2010.

La eficacia de la vacuna mide la reducción proporcional de los casos entre las personas vacunadas. La eficacia/efectividad (EV) de la vacuna se mide calculando el riesgo de enfermedad entre las personas vacunadas y no vacunadas y determinando el porcentaje de reducción del riesgo de

enfermedad entre las personas vacunadas en relación con las no vacunadas. Cuanto mayor sea el porcentaje de reducción de la enfermedad en el grupo vacunado, mayor será la eficacia/efectividad de la vacuna.

Tabla 10. Eficacia vacunal (23, 29-36)

Cohorte	ZVL		RZV
	HZ	NPH	HZ/NPH
65 años	0,698	0,665	0,984
80 años	0,271	0,258	0,978

A partir de los datos publicados sobre el **número necesario a vacunar (NNV)** para evitar un caso de HZ y NPH (tabla 4) se puede obtener el número de pacientes respondedores y no respondedores con cada una de las vacunas, para conocer el impacto económico por paciente con eficacia vacunal.

EVALUACIÓN CLÍNICA Y ECONÓMICA DE LAS VACUNAS CONTRA EL HERPES ZOSTER

Para este informe se comparó la estrategia actual de no vacunación frente a las estrategias vacunales con ZVL y RZV (HZ/su).

El caso base de este análisis se centró en la población de 65 y de 80 años. En análisis adicionales, el estudio se extendió a la población inmunodeprimida (pacientes con condiciones de riesgo).

La perspectiva principal del análisis fue la del SNS, lo cual hace que la validez del estudio se pueda extrapolar a cada Comunidad Autónoma.

Para la elaboración de este informe se realizarán tres tipos diferentes de análisis farmacoeconómicos:

- Impacto presupuestario: coste total de la vacunación en tres tipos de cohortes: población de 65 años; población de 80 años y población con inmunidad comprometida (condiciones de riesgo).
- Coste por paciente respondedor (incluyendo costes directos sanitarios y coste de la vacunación) en tres estrategias diferentes: No vacunar, vacunación con ZVL y vacunación con RZV
- Análisis con un presupuesto de farmacia fijo para vacunación en la población.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS: COHORTES DE ESTUDIO

Tras el análisis de los datos y estudios anteriormente expuestos, en las siguientes tablas (tabla 11 y 12) se muestran los datos epidemiológicos según las probabilidades de enfermar de cada cohorte y los casos que se producirían en caso de cobertura total de vacunación de la población susceptible, comparando los 3 grupos de estudio.

Tabla 11. Número de casos de Herpes Zóster y neuralgia post-herpética en la población estudiada.

cobertura total		sin vacuna	ZVL	RZV	sin vacuna	ZVL	RZV
Cohorte	población	Nº casos HZ			Nº casos HZ + NPH		
65 años	530.169	6.733	2.033	108	943	316	15
80 años	338.443	6.075	4.429	134	1.293	960	28
TPH y TOS	164.200	3.358	1.014	54	1.063	356	17
VIH	151.287	3.094	934	50	979	328	16
Anti-JAK	16.139	330	100	5	104	35	2
Hemopatías malignas	20.000	409	124	7	129	43	2
Tumores sólidos	200.000	4.090	1.235	65	1.294	434	21

Tabla 12. Número de pacientes con complicaciones debido al Herpes Zóster

cobertura total	sin vacuna	ZVL	RZV	sin vacuna	ZVL	RZV	sin vacuna	ZVL	RZV	sin vacuna	ZVL	RZV
Cohorte	casos HZ requieren hospitalización			Complicaciones del SNC			Complicaciones oftalmológicas			otras complicaciones		
65 años	1.236	373	20	374	113	6	815	246	13	1.113	336	18
80 años	2.146	1.565	47	669	488	15	903	659	20	1.361	992	30
TPH y TOS	383	116	6	116	35	2	252	76	4	345	104	6
VIH	353	107	6	107	32	2	232	169	5	318	96	5
Anti-JAK	38	11	1	11	3	0	25	25	25	34	10	1
Hemopatías malignas	47	14	1	14	4	0	31	31	31	42	13	1
Tumores sólidos	466	141	7	141	43	2	307	307	307	420	127	7

IMPACTO PRESUPUESTARIO

En la siguiente tabla se muestra el impacto presupuestario que tendría en nuestro país la vacunación completa de las distintas cohortes de pacientes analizadas con las vacunas autorizadas y comercializadas para el tratamiento del HZ. Hay que destacar que la vacuna de ZVL no está indicada en procesos de HZ en grupos de riesgo (inmunodeprimidos) por eso, aunque los datos están calculados *no deben tenerse en cuenta*, ya que solo se muestran para poder realizar la comparación.

Tabla 13. Impacto presupuestario de la vacunación para HZ en diferentes grupo de población

Población INE 2021			Impacto presupuestario (€)	
personas a vacunar			ZVL	RZV
Cohorte	65 años	530.169	67.399.534	160.955.316
	80 años	338.443	54.163.738	102.615.753
Población con condiciones de riesgo	TPH y TOS	164.200	19.745.050	49.637.292
	VIH	151.287	18.192.262	45.733.721
	Anti-JAK	16.139	1.940.715	4.878.783
	Hemopatías malignas	20.000	2.405.000	6.045.955
	Tumores sólidos	200.000	24.050.000	60.459.551
Total		551.626	66.333.027	166.755.302

No obstante, con esta metodología solo se tiene en cuenta los costes no los posibles beneficios obtenidos con la vacunación frente a no vacunar, o de una vacuna frente a otra. Por tanto, más allá de los propios costes de adquisición y administración de la vacuna, interesa también conocer otras valoraciones que nos pueden y deben ayudar a la toma de decisiones en gestión sanitaria sin perder de vista los costes de la intervención evaluada, como se argumenta en los siguientes apartados.

Teniendo como referencia el estudio de van Oorschot et al. (19), si trasladamos estos resultados a nuestro país actualmente, en la siguiente tabla se muestra el ahorro en la utilización de recursos sanitarios en las dos cohortes de estudio.

Tabla 14. Reducción de la utilización de recursos sanitarios para las cohortes de vacunados para Herpes Zóster

Cohorte	Población susceptible	Visitas al médico de familia evitadas		Hospitalizaciones evitadas	
		RZV	ZVL	RZV	ZVL
65 años	530.169	124.309	46.135	1.410	366
80 años	338.443	51.589	5.513	1.333	142

Otra forma de conocer la eficacia vacunal sería mediante la comparación entre visitas y hospitalizaciones evitadas. Así, en la cohorte de 65 años por cada visita a atención primaria que evita la vacunación con ZVL, la vacuna RZV (HZ/su) evita 2,7 visitas, mientras que en la cohorte de 80 años por cada visita evitada con la vacuna ZVL, la vacuna RZV (HZ/su) evita 9,36 visitas a AP.

Respecto a las hospitalizaciones, por cada caso de evitado con la vacuna ZVL, la vacuna RZV (HZ/su) evita 3,86 casos en la cohorte de 65 años, y 9,38 casos en la cohorte de 80 años.

CASOS DE HERPES ZÓSTER EVITADOS POR LA VACUNACIÓN

Comparando un grupo frente a otro (cohorte sin vacunar frente a vacunación) se puede recalcular el número casos evitados, es decir, personas que no sufrirán la enfermedad en caso de vacunación de la población. En la siguiente tabla se muestran los datos correspondientes a los casos evitados de Herpes Zóster con el empleo de las vacunas en la población susceptible de ser vacunado en nuestro estudio (a partir de los datos de las tablas 11 y 12).

Tabla 15. Casos evitados de Herpes Zóster mediante uso de las vacunas.

cobertura vacunal total		nº de casos de HZ sin vacuna	Casos evitados	
Cohorte	población		ZVL	RZV
65 años	530.169	6.733	4.700	6.625
80 años	338.443	6.076	1.647	5.943
TPH y TOS	164.200	2.085	1.456	2.052
VIH	151.287	1.921	1.341	1.891
Anti-JAK	16.139	205	143	202
Hemopatías malignas	20.000	254	177	250
Tumores sólidos	200.000	2.540	1.773	2.499

Debemos tener en cuenta que normalmente no se consigue que toda la población susceptible sea vacunada, por tanto, el número de casos evitados irán en función de la cobertura poblacional de la vacuna. Como nota cabe destacar, por ejemplo, que la cobertura vacunal de la gripe fue del 55% durante 2019-20³, aunque en el último año registrado 2020-21 la cobertura total para gripe ha sido superior al 65%.

Por ello, si no se alcanzase el 100% de cobertura los casos evitados serían menores que los mostrados en la tabla anterior.

³ Cobertura vacunal Fuente: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.
<https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/coberturas/home.htm>

COSTE POR PACIENTE RESPONDEDOR (COSTE VACUNACIÓN)

Otra cuestión importante sería responder a la pregunta **¿cuanto cuesta al SNS un paciente respondedor?** .

Si además de los datos anteriores (coste de la vacuna – impacto presupuestario) tenemos en cuenta el número de pacientes que responden a la vacuna (mediante el NNV - número de pacientes que necesito vacunar para que 1 obtenga el beneficio esperado) se obtendrá el coste de un paciente respondedor con cada tipo de vacuna.

Tabla 16. Herpes Zóster. Coste por paciente respondedor a la vacunación.

Cohorte	Nº habitantes	NNV		nº de pacientes respondedores		Coste por paciente respondedor	
		ZVL	RZV	ZVL	RZV	ZVL	RZV
65 años	530.169	23	10	23.051	53.017	2.766	2.794
80 años	338.443	156	17	2.170	19.908	18.759	4.749
Ambas cohortes				25.220	72.925	4.142	3.327

Tabla 17. Neuralgia post-herpética. Coste por paciente respondedor.

Cohorte	Nº habitantes	NNV		nº de pacientes respondedores		Coste por paciente respondedor	
		ZVL	RZV	ZVL	RZV	ZVL	RZV
65 años	530.169	134	54	3.956	9.818	16.114	15.085
80 años	338.443	258	82	1.312	4.127	31.025	22.907
Ambas cohortes				5.265	13.945	19.827	17.400

Como se observa en la tabla anterior, el coste por paciente respondedor fue mas bajo con la vacuna RZV (HZ/su) que con la vacuna ZVL, a excepción de la cohorte de 65 años, que fueron bastante similares.

También a partir de los datos correspondientes al cálculo del NNV es posible conocer cuantas veces es mas eficaz una vacuna respecto a la otra, mediante el cálculo de la odds ratio (OR), es decir, cual es la ratio de eficacia en pacientes respondedores. Así, la odds ratio de RZV (HZ/su) frente a ZVL es

de 2,89 (IC95%: 2,71-2,93), lo que indica cuantas veces es mejor un tratamiento frente al otro en la prevención del herpes zoster.

En el caso del coste por paciente respondedor a la vacuna para evitar un caso de NPH, la vacuna RZV (HZ/su) fue siempre la opción más económica en ambas cohortes de estudio. La odds ratio de RZV (HZ/su) frente a ZVL en la prevención de la neuralgia post-herpética fue de 2,65 (IC95%: 2,6-2,69), lo que indica cuantas veces es mejor un tratamiento frente al otro en la prevención de la neuralgia post-herpética.

COSTES DIRECTOS SANITARIOS

En la siguiente tabla se muestran los costes directos sanitarios⁴ de padecer un Herpes Zóster (con sus complicaciones) comparado con un programa de vacunación (ZVL y RZV (HZ/su)) teniendo en cuenta los casos de HZ y sus complicaciones en cada cohorte de estudio.

Tabla 18. Costes directos sanitarios en los pacientes con HZ y sus complicaciones en las cohortes de estudio.

cobertura total		Costes directos sanitarios (€)		
Cohorte	población	sin vacuna	ZVL	RZV
65 años	530.169	11.989.873	3.646.712	844.278
80 años	338.443	18.453.026	13.465.967	405.967
TPH y TOS	164.200	3.055.720	-	48.892
VIH	151.287	2.815.412	-	45.047
Anti-JAK	16.139	300.343	-	4.805
Hemopatías malignas	20.000	372.195	-	5.955
Tumores sólidos	200.000	3.721.949	-	59.551

⁴ Nota: los costes directos sanitarios incluyen: diagnóstico, tratamiento, visitas a profesionales sanitarios, derivaciones a especialistas, hospitalizaciones y tratamiento de las complicaciones. No están incluidos los costes de la vacunación.

El ahorro en costes directos sanitarios respecto a la opción no vacunar producido por la vacuna ZVL osciló entre 27-71%, según el grupo de población. Con la vacuna RZV (HZ/su) los costes directos sanitarios se redujeron entre un 92-98%.

Como se muestra en la tabla anterior, respecto a los costes directos sanitarios, la opción de vacunar para HZ con la vacuna RZV (HZ/su) resultó ser la opción mas conveniente también en todos los casos analizados de pacientes inmunocomprometidos.

*Si al impacto presupuestario (costes de la vacunación tabla 13) incorporamos los costes directos sanitarios (tabla 17), podremos recalcular el coste por paciente respondedor de forma que se ajuste mas a la realidad económica, pues cada **caso de Herpes induce** un coste directo sanitario.*

Tabla 19. Herpes Zóster: coste por paciente respondedor (incluyendo vacunación y costes directos sanitarios).

Cohorte	Nº habitantes	NNV		nº de pacientes respondedores		Coste por paciente respondedor	
		ZVL	RZV	ZVL	RZV	ZVL	RZV
65 años	530.169	23	10	23.051	53.017	2.766	3.020
80 años	338.443	156	17	2.170	19.908	18.759	5.134
Ambas cohortes				25.220	72.925	4.142	3.597

Nota: incluye costes de la vacunación mas costes directos sanitarios (incluida las complicaciones del HZ).

ANÁLISIS CON PRESUPUESTO DE FARMACIA FIJO

Otra forma de análisis mas acorde con la realidad gestora es el cálculo del beneficio obtenido mediante un presupuesto fijo en farmacia. Es decir, dado un determinado presupuesto (fijo) conocer donde se obtiene mayor ratio de eficacia. Entendiendo esta eficacia como mayor número de pacientes respondedores frente a no respondedores.

En las siguiente tabla se muestran los resultados del análisis partiendo de un presupuesto fijo de farmacia de 100.000.000 de euros para un programa de vacunación para HZ a nivel nacional.

Tabla 20. Datos con presupuesto fijo de farmacia para vacunación de Herpes Zóster.

Presupuesto fijo de Farmacia = 100 millones €	Cohorte 65 años		Cohorte 80 años	
	ZVL	RZV	ZVL	RZV
coste PVL-7,5%	120,25	302,0	120,25	302,0
NNV para HZ (*)	23	10	156	17
nº pacientes tratados	831.601	331.126	831.601	331.126
Pac respondedores	36.157	33.113	5.331	19.478
Pac NO respondedores	795.444	298.013	826.270	311.648
ratio Resp/No resp	0,0455	0,1111	0,0065	0,0625
Odds Ratio RZV/ZVL	2,44		9,69	

(*) el concepto de NNV es semejante al empleado en medicina basada en la evidencia denominado NNT (número necesario a tratar para evitar un evento), en este caso sería el número a tratar para evitar un HZ.

Como se puede extraer de la tabla anterior a pesar del menor número de pacientes tratados con la vacuna RZV (HZ/su), el beneficio obtenido (cociente respondedores / no respondedores) es mucho mayor al compararlo con la vacuna ZVL, lo que se puede interpretar en base a la odds ratio calculada en la tabla.

A MODO DE EPÍLOGO

A modo de resumen exponemos los principales resultados hallados en este informe, según distintos apartados:

Epidemiología

- La incidencia de HZ fue siempre más alta en mujeres para cualquier grupo de edad.
- La incidencia de HZ se incrementó con la edad, sobre todo a partir de los 50-54 años.
- El 80,2% de las hospitalizaciones por HZ se acumulan en personas que tienen 50 o más años y el 63,1% en las que tienen 60 o más años.
- En un programa de vacunación contra el herpes zóster (3) con ZVL, la vacunación contra el HZ redujo la incidencia de la enfermedad en un 35% y la neuralgia postherpética se redujo en un 50%. El impacto poblacional fue equivalente a unos 17.000 episodios menos de herpes zóster y 3.300 episodios menos de neuralgia postherpética.
- La carga económica del herpes zóster (HZ), incluyendo su complicación más común, la neuralgia postherpética (NPH), y su impacto en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) no está bien descrita en España.

Vacunación

- Tanto la vacuna viva atenuada (ZLV) frente al HZ como la vacuna de subunidades RZV (HZ/su) demuestran ser seguras y efectivas, reduciendo la incidencia y la gravedad del herpes zóster y de sus complicaciones, sobre todo de la NPH.
- La eficacia y efectividad de la vacuna ZVL disminuye de manera pronunciada a lo largo de los años, siendo también menor a mayor edad, mientras que la de la vacuna RZV (HZ/su) es superior a la de ZVL y no es dependiente de la edad.
- El mayor número de casos de HZ y NPH evitados con la RZV (HZ/su) en comparación con la ZVL en todas las cohortes de edad conduce a una importante reducción del uso de recursos sanitarios, lo que podría ser un indicador de una reducción de los costes directos sanitarios e indirectos debidos al HZ (visitas a AP y hospitalizaciones). El escaso impacto sobre la epidemiología del zóster es debido a las bajas coberturas alcanzadas.

FarmacoEconomía

- En un informe anterior realizado para el MSC se indicaba que:
 - La estrategia con mayor probabilidad de ser coste-efectiva resultó la vacunación de la cohorte de 65 años con vacuna RZV (HZ/su) con un coste por AVAC de 6.930 euros frente a la no vacunación, resultando mas eficaz y mas barata (opción dominante) al comparar con la vacunación con ZVL.
 - En poblaciones con patologías crónicas e inmunocomprometidos la vacuna RZV (HZ/su) mostró un perfil de coste-efectividad más favorable, en el primer caso el coste por AVAC sería de 4.468 euros y en el caso de los

inmunocomprometidos la estrategia de vacunar con RZV (HZ/su) resultó dominante respecto a no vacunar.

- El análisis de sensibilidad sobre el precio de las vacunas dedujo que únicamente en el caso de que el precio de ZVL se situara por debajo de los 80€ por dosis y el de RZV por encima de los 160€ por dosis, la ratio coste-efectividad incremental de RZV frente a ZVL sobrepasaría el umbral de 25.000€ por AVAC indicando que la vacunación con ZVL sería la opción más coste-efectiva. Teniendo en cuenta el precio finalmente aprobado para Shingrix® en España, y el actual de Zostavax®, se confirma que según este informe que la vacuna RZV continuaría siendo coste-efectiva.
- El impacto presupuestario de ambas vacunas es elevado, sin embargo, con esta metodología solo se tiene en cuenta los costes no los posibles beneficios obtenidos con la vacunación frente a no vacunar, o de una vacuna frente a otra.
- En la cohorte de 65 años de edad por cada visita a atención primaria que evita la vacunación con ZVL, la vacuna RZV (HZ/su) evita 2,7 visitas, mientras que en la cohorte de 80 años por cada visita evitada con la vacuna ZVL, la vacuna RZV (HZ/su) evita 9,36 visitas a AP.
- Respecto a las hospitalizaciones, por cada caso de evitado con la vacuna ZVL, la vacuna RZV (HZ/su) evita 3,86 casos en la cohorte de 65 años, y 9,38 casos en la cohorte de 80 años.
- El coste medio por paciente respondedor (en ambas cohortes de estudio – 65 y 80 años) fue de 4.142 € y 3.597€ con la vacuna ZVL y RZV (HZ/su), respectivamente.
- Con un presupuesto de gasto en farmacia fijo, a pesar del menor número de pacientes tratados con la vacuna RZV (HZ/su), el beneficio obtenido (cociente respondedores / no respondedores) es

mucho mayor al compararlo con la vacuna ZVL (2,94 y 9,69 para las cohortes de 65 y 80 años respectivamente).

REFERENCIAS

1. Yawn BP, Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology*. 2013; 81 (10): 928-30. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a3516e
2. Harpaz R, van Hoek AJ. Point-Counterpoint: The Hope- Simpson Hypothesis and Its Implications Regarding an Effect of Routine Varicella Vaccination on Herpes Zoster Incidence. *The journal of infectious diseases*. 2018; 218 (suppl_2): S57-S62. DOI: 10.1093/infdis/jiy418
3. Amirthalingam G, Andrews N, Keel P, Mullett D, Correa A, de Lusignan S et al. Evaluation of the effect of the herpes zoster vaccination programme 3 years after its introduction in England: a population-based study. *The Lancet Public health*. 2018;3 (2): e82-e90. DOI: 10.1016/S2468-2667(17)30234-7
4. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación del Herpes Zóster en España, 1998-2018. Madrid, agosto 2020.
5. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, septiembre 2018. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/Vac_GruposRiesgo_todasEdades.htm [consultado el 9 marzo de 2021].
6. Grupo de trabajo de vacunación frente a herpes zóster de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, marzo 2021
7. Masa-Calles J, López-Perea N, Vila Cordero B, Carmona R. Vigilancia y epidemiología del herpes zóster en España. *Rev Esp Salud Pública*. 2021; 95: 25 de junio e202106088.
8. Rogers JE, Cumpston A, Newton M, et al. Onset and complications of varicella zoster reactivation in the autologous hematopoietic cell transplant population. *Transpl Infect Dis* 2011 13:480-484. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21615848/> [consultado el 22 febrero de 2021].
9. Sahoo F, Hill JA, Xie H, et al. Herpes Zoster in Autologous Hematopoietic Cell Transplant Recipients in the Era of Acyclovir or Valacyclovir Prophylaxis and Novel Treatment and Maintenance Therapies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23: 505-511. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28039754/> [consultado el 22 febrero de 2021].

10. Buchbinder SP, Katz MH, Hessel NA et al. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1992;166:1153–1156. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1308664/> [consultado el 22 febrero de 2021].
11. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2021. ISBN: 978-84-09-27704-09. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf. [consultado el 22 febrero de 2021].
12. Vink P. Immunogenicity and Safety of a Candidate Subunit Adjuvanted Herpes Zoster Vaccine in Adults with Solid Tumors Vaccinated Before or During Immunosuppressive Chemotherapy Treatment: A Phase II/III, Randomized Clinical Trial. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4: S417–S418. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5630987/> [consultado el 22 febrero de 2021].
13. Díez-Domingo J, Curran D, Cambronero MR, García-Martínez JA, Matthews S. Economic Burden and Impact on Quality of Life of Herpes Zoster in Spanish Adults Aged 50 Years or Older: A Prospective Cohort Study. *Adv Ther* (2021) 38:3325–3341 <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01717-7>
14. Izurieta HS, Wu X, Forshee R, Lu Y, Sung H-M, Agger PE et al. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix) real-world effectiveness in the first two years post-licensure. *Clin Infect Dis*. 2021 Feb 13: ciab125. doi: 10.1093/cid/ ciab125. Epub ahead of print. PMID: 33580242.
15. Sun Y, Kim E, Kong CL, Arnold BF, Porco TC, Acharya NR. Effectiveness of the Recombinant Zoster Vaccine in Adults Aged 50 and Older in the United States: A Claims-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021 Sep 15;73(6):949-956. doi: 10.1093/cid/ciab121. PMID: 33580245; PMCID: PMC8442779.
16. Sun Y, Jackson K, Dalmon CA, Shapiro BL, Nie S, Wong C, Arnold BF, Porco TC, Acharya NR. Effectiveness of the recombinant zoster vaccine among Kaiser Permanente Hawaii enrollees aged 50 and older: A retrospective cohort study. *Vaccine*. 2021 Jun 29;39(29):3974-3982. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.05.056. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34116874; PMCID: PMC8601024.
17. Plachouri KM, Gkentzi D, Varvarigou A. Herpes zoster onset 9 years after first varicella zoster vaccination in a 11-year-old child –a case report. *Curr Pediatr Rev* 2019; 15: 265-267. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30887925/> [consultado el 22 febrero de 2021].
18. McGirr A, Widenmaier R, Curran D, Espié E, Mrkvan T, Oostvogels L, Simone B, McElhaney JE, Burnett H, Haeussler K, Thanos A, Wang X, Newson RS. The comparative efficacy and safety of herpes zoster vaccines: A network meta-analysis. *Vaccine* 2019; 37: 2896-2909.
19. van Oorschot DM, Hunjan M, Bracke B, Lorenc S, Curran D, Starkie-Camejo H. Public health impact model estimating the impact of introducing an adjuvanted recombinant zoster vaccine into the UK universal mass

- vaccination programme. *BMJ Open* 2019; 9: e025553. doi:10.1136/bmjopen-2018-025553
20. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. AETSA 2007/2-6. Vacuna para la prevención de herpes zóster y neuralgia postherpética en adultos Informe de síntesis de tecnología emergente. Disponible en: https://www.aetsa.org/download/publicaciones/antiguas/AETSA_2007-02-6_Vacuna_Zoster.pdf [consultado el 22 febrero de 2021].
 21. Hornberger J, Robertus K. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent Herpes Zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Annals of Internal Medicine*. 2006; 5: 317-25.
 22. López-Belmonte JL, Cisterna R, Gil de Miguel A, et al. The use of Zostavax in Spain: the economic case for vaccination of individuals aged 50 years and older. *J Med Econ* 2016; 19: 576-586. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3111/13696998.2016.1146726> [consultado el 22 febrero de 2021].
 23. Vallejo Torres L. Coste-efectividad de la vacunación frente a herpes zóster / L. Vallejo Torres, R. Linertová, E. Sanromá Ramos, V. Ramos García, A. Toledo Chávarri, E. Herrera Ramos, A. Limia Sánchez, M. Soler Soneira, J. Castilla Catalán, M. García Cenoz, S. Tamames Gómez, C. Muñoz Quiles, I. Imaz Iglesia, J.P. Chalco, J.J. Pérez Martín, P.G. Serrano-Aguilar – Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud. – xxx p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias / SESCS)
 24. ¹Vallejo, L.; García-Lorenzo, B.; Serrano-Aguilar, P. Estimating a cost-effectiveness threshold for Spanish NHS. *Health Econ*. 2018, 27, 746–761.
 25. de Boer PT, van Lier A, Melker H, van Hijk AJM, Vilschut JC, van Hoek AJ, Posma MJ. Cost-effectiveness of vaccination of immunocompetent older adults against herpes zoster in the Netherlands: a comparison between the adjuvanted subunit and live-attenuated vaccines. *BMC Medicine* (2018) 16:228
 26. Brisson M. Estimating the Number Needed to Vaccinate to Prevent Herpes Zoster-related Disease, Health Care Resource Use and Mortality. *Canadian Journal of Public Health* 2008; 9 (5): 383-6.
 27. INE 2021. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=31304>. Accedido el 20 de julio de 2021.
 28. Base de Datos Clínicos de Atención Primaria. Disponible en: <https://www.mscols.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SIAP/home.htm> . Accedido el 20 de julio de 2021.
 29. Muñoz-Quiles, C., López-Lacort, M., Orrico-Sánchez, A., & Díez- Domingo, J. (2018). Impact of postherpetic neuralgia: A six year population-based analysis on people aged 50 years or older. *Journal of Infection*, 77(2), 131–136. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.04.004>

30. Oxman, M. N., Levin, M. J., Johnson, G. R., Schmader, K. E., et al. Shingles Prevention Study Group. A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. *NEJM* 2005; 352(22), 2271– 2284. <https://doi.org/10.1056/NEJMoao51016>
31. Schmader, K. E., Oxman, M. N., Levin, M. J., Johnson, G., et al. Shingles Prevention Study Group. Persistence of the Efficacy of Zoster Vaccine in the Shingles Prevention Study and the Short-Term Persistence Substudy. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 55(10), 1320–1328. <https://doi.org/10.1093/cid/cis638>
32. Morrison, V. A., Johnson, G. R., Schmader, K. E., Levin, M. J., et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clinical Infectious Diseases* 2015; 60(6), 900– 909. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu918>
33. Pellissier, J. M., Brisson, M., & Levin, M. J. Evaluation of the cost-effectiveness in the United States of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Vaccine* 2007; 25(49), 8326–8337. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.09.066>
34. Lal, H., Cunningham, A. L., Godeaux, O., Chlibek, R., et al. ZOE-50 Study Group. Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults. *NEJM* 2015; 372(22), 2087– 2096. <https://doi.org/10.1056/NEJMoai1501184>
35. Cunningham, A. L., Lal, H., Kovac, M., Chlibek, R., et al. ZOE-70 Study Group. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *NEJM* 2016; 375(11), 1019–1032. <https://doi.org/10.1056/NEJMoai1603800>
36. Curran, D., Patterson, B., Varghese, L., Van Oorschot, D., et al. Cost-effectiveness of an Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in older adults in the United States. *Vaccine* 2018; 36(33), 5037–5045. <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2018.07.005>



SERIES DOCUMENTOS TÉCNICOS

Demografía, Economía y Salud

Con la colaboración de:



NP-ES-SGX-IMU-220001 (v1) 03/2022