

REVISIÓN SISTEMÁTICA

Recibido: 24 de mayo de 2017
Aceptado: 3 de octubre de 2018
Publicado: 17 de octubre de 2018

COSTE-EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN CONTRA LA GRIPE ESTACIONAL PARA DIFERENTES GRUPOS DE EDAD: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Cristina Valcárcel Nazco (1,2,3), Borja García Lorenzo (1,2,3), Tasmania del Pino Sedeño (4), Lidia García Pérez (1,2,3), Noé Brito García (1), Renata Linertová (1,2,3), Jorge Ferrer Rodríguez (1), Iñaki Imaz Iglesia (2,5) y Pedro Serrano Aguilar (2,3,6).

(1) Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Santa Cruz de Tenerife. España.

(2) Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Madrid. España.

(3) Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN). Universidad de La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.

(4) Departamento de Psicología Clínica, Psicobiología y Metodología. Universidad de La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.

(5) Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

(6) Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Santa Cruz de Tenerife. España.

Los autores del presente estudio declaran no tener conflicto de intereses.

RESUMEN

Fundamentos: Dada la carga económica que supone para el sistema sanitario la gripe estacional, se plantea esta revisión sistemática cuyo objetivo fue actualizar la evidencia disponible sobre el coste-efectividad de vacunación contra la gripe estacional en diferentes grupos de edad, incluyendo población infantil.

Métodos: Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura de evaluaciones económicas de los programas de vacunación contra la gripe estacional en niños y adultos. Se realizaron búsquedas en las bases de datos (enero 2013 – abril 2018): Medline y PREMEDLINE, EMBASE, EconLit y en las bases de datos del Centre for Reviews and Dissemination (DARE, HTA, NHS EED).

Resultados: Se incluyeron 11 evaluaciones económicas. La calidad metodológica de los estudios incluidos fue buena. La evidencia científica muestra que los programas de vacunación contra la gripe estacional en niños en edad escolar pueden ser una estrategia coste-efectiva desde la perspectiva sanitaria en países europeos. La evidencia científica disponible hasta el momento no nos permite concluir que los programas de vacunación antigripal en adultos sanos de menos de 65 años de edad sean una alternativa coste-efectiva en nuestro contexto, debido a la elevada incertidumbre existente y a la escasez de estudios realizados en el contexto español.

Conclusiones: Los programas de vacunación contra la gripe estacional en niños en edad escolar (3-16 años) pueden ser una estrategia coste-efectiva desde la perspectiva del SNS.

Palabras clave: Gripe, Vacuna de la gripe, Coste-efectividad, España, Revisión sistemática.

Correspondencia:

Cristina Valcárcel Nazco
Servicio de Evaluación y Planificación
Servicio Canario de la Salud
Camino Candelaria, 44. C.S
San Isidro-El Chorrillo.
38109 El Rosario, Tenerife, España
cristina.valcarcelnazco@sescs.es

ABSTRACT**Cost-effectiveness of vaccines for the prevention of seasonal influenza in different age groups: a systematic review**

Background: Given the economic burden of seasonal influenza for the healthcare system, we performed a systematic review aiming to update available evidence on the cost-effectiveness of vaccination of seasonal influenza in different age groups, including children.

Methods: A systematic review of the literature on economic evaluations of seasonal influenza vaccination programs in children and adults was carried out. The following databases were searched (January 2013 - April 2018): Medline and PREMEDLINE, EMBASE, EconLit and databases of the Centre for Reviews and Dissemination (DARE, HTA, NHS EED).

Results: A total of 11 economic evaluations were included. Methodological quality of included studies was acceptable. Scientific evidence shows that seasonal influenza vaccination programs in school-age children can be a cost-effective alternative from national health system perspective and can be cost-saving from societal perspective in European countries. However, available evidence does not allow us to conclude that influenza vaccination programs in healthy adults under 65 years of age were a cost-effective alternative in our context, due to the high uncertainty and the lack of studies carried out in Spanish context.

Conclusions: Vaccination programs for the prevention of seasonal influenza in school-age children (3-16 years) can be a cost-effective strategy.

Key words: Influenza, Influenza vaccine, Cost-effectiveness, Spain, Systematic review.

Cita sugerida: Valcárcel Nazco C, García Lorenzo B, del Pino Sedeño T, García Pérez L, Brito García N, Linertová R, Ferrer Rodríguez J, Imaz Iglesia I, Serrano Aguilar P. Coste-efectividad de la vacunación contra la gripe estacional para diferentes grupos de edad: Una revisión sistemática. Rev Esp Salud Pública.2018;92: 17 de octubre e201810075.

INTRODUCCIÓN

Cada año, aproximadamente entre el 5% y el 10% de la población mundial adulta y entre el 20% y el 30% de la infantil y adolescente contrae el virus de la gripe. En base a su elevada incidencia, que puede ser causa de enfermedad grave (3-5 millones de casos/año) y muerte en poblaciones de alto riesgo (250.000-500.000/año), la gripe es un problema relevante de salud pública⁽¹⁾. En España, la tasa global de incidencia de gripe ajustada por edad en el periodo 2016-2017 fue de 1.649,96 casos (IC 95%: 1.622,17 – 1.677,90) por cada 100.000 habitantes⁽²⁾.

La vacunación es la mejor manera de prevenir la gripe y sus complicaciones. Las vacunas contra la gripe se consideran seguras y tienen un bajo riesgo de causar efectos adversos, tanto locales como sistémicos⁽³⁾. Como consecuencia, el aumento del número de personas vacunadas cada año contra la gripe estacional es un objetivo de muchos programas de salud tanto públicos como privados en un número creciente de países^(4,5,6,7).

En la actualidad en España, la vacunación antigripal está recomendada en personas con alto riesgo de sufrir complicaciones en caso de padecer la gripe y en personas en contacto frecuente con estos grupos de alto riesgo. Así, los grupos de población en los que se recomienda la vacunación son adultos de 65 o más años y personas menores de 65 años que presentan un alto riesgo de complicaciones derivadas de la gripe (como pueden ser personas con enfermedades crónicas cardiovasculares o pulmonares, en tratamiento inmunosupresor, con enfermedades metabólicas, incluida diabetes mellitus, obesidad mórbida o insuficiencia renal, entre otras)⁽²⁾.

Los niños y adolescentes experimentan algunas de las tasas más altas de contagio por gripe, con sustanciales consecuencias para padres y cuidadores. En el Informe de Vigilancia de la Gripe en España (Temporada 2016-2017), las mayores tasas de incidencia acumulada de gripe se observaron en el grupo de 0-4 años

(3.361,12 casos/100.000 habitantes) seguido del grupo de 5-14 años mientras que en los grupos de edad de 15-64 años y mayores de 64 años, las tasas de incidencia acumulada de gripe fueron 1.442,20 y 942,10 casos/100.000 habitantes, respectivamente⁽²⁾. Por ello, países como EEUU, Canadá y Reino Unido recomiendan la incorporación de vacunación universal contra la gripe para este segmento de la población que incluye menores de entre 2 y 17 años de edad⁽⁸⁾. Sin embargo, la mayoría de los países europeos no han incorporado programas de vacunación específicos en la población infantil. Esto se puede entender por la incertidumbre existente tanto sobre la carga de la enfermedad como sobre la efectividad de la vacuna en este grupo poblacional⁽⁸⁾.

Por otro lado, el aumento de la susceptibilidad asociada a la edad de la enfermedad infecciosa sugiere que la vacunación debe ser una vía para promover el envejecimiento saludable y mantener a las personas mayores autónomas e independientes⁽⁹⁾. Este dato unido al de los niveles subóptimos de vacunación contra la gripe estacional en personas mayores de 60 años de edad y en personas con enfermedades crónicas subyacentes⁽¹⁰⁾, sugiere que estos grupos pudieran ser gestionados de forma similar a los grupos de riesgo.

El impacto económico de la gripe es notable y puede ser considerado desde la perspectiva sanitaria atendiendo a los costes médicos directos como una función del número de visitas médicas, hospitalizaciones, coste de vacunación, etc., o desde una perspectiva social donde, además de los costes médicos directos, se incluye el coste de la pérdida de productividad⁽¹¹⁾.

Desde la primera perspectiva, el coste directo de la gripe en España se estimó en 986 millones de dólares (aproximadamente 703 millones de euros) y el coste indirecto en 550 millones de dólares (alrededor de 392 millones de euros) para el año 2010⁽¹¹⁾. Pero si se toma la perspectiva social, a estos datos se debe sumar el hecho de que la gripe es una causa importante de absentismo laboral⁽¹²⁾.

El análisis coste-efectividad proporciona un marco bien establecido para informar las decisiones de política sanitaria sobre la posible incorporación de determinados subgrupos de la población al programa establecido de vacunación frente a la gripe.

En la literatura existen pocas revisiones sistemáticas actuales que aborden aspectos relacionados con el coste-efectividad de programas de vacunación frente a la gripe estacional^(11,13,14,15) para diferentes grupos de edad. Los resultados de estas revisiones no son contundentes y presentan ciertas carencias metodológicas relacionadas con la selección de estudios, la extracción de los datos y la evaluación de la calidad de los estudios que incluyen.

Por todo ello, el objetivo de esta revisión fue identificar, evaluar críticamente y sintetizar el conocimiento científico disponible sobre el coste-efectividad de la vacunación contra la gripe estacional en diferentes grupos de edad, niños, adultos y mayores de 65 años, para informar las decisiones de política sanitaria sobre la posible extensión de estos programas de salud pública.

MATERIAL Y MÉTODOS

Búsqueda y evaluación de revisiones sistemáticas e informes de evaluación de tecnologías sanitarias previos. Con el propósito de localizar revisiones sistemáticas (RS) e informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) previamente publicados y que pudieran responder a la pregunta de investigación planteada, se realizó una búsqueda en las bases de datos *Trip Database* y *Health Technology Assessment (HTA) del Centre for Reviews and Dissemination of the National Health Service (NHS CRD)*. Se identificó un informe de ETS completo y de alta calidad elaborado por el *Belgian Health Care Knowledge* (Beutels y colaboradores, 2013) donde se evalúa la efectividad y el coste-efectividad de la vacunación contra la gripe en adultos y niños⁽¹⁶⁾.

Dado el objetivo del presente estudio y para facilitar la toma de decisión sobre si la

presente RS iba a ser elaborada *de novo* o mediante una actualización de la RS ya existente de Beutels et al.⁽¹⁶⁾, se utilizaron los criterios de Drummond et al.⁽¹⁷⁾ para la evaluación de la calidad. Tras la evaluación detallada del informe de Beutels et al.⁽¹⁶⁾, que se consideró de buena calidad, se decidió actualizar la RS de evaluaciones económicas de este informe, cuyo análisis abarca estudios publicados hasta finales de 2012.

Bases de datos y estrategia de búsqueda. Con la finalidad de identificar estudios primarios, se realizaron búsquedas en Medline y PRE-MEDLINE, EMBASE, EconLit y las bases de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (DARE, HTA, NHS EED) en abril de 2018.

La estrategia de búsqueda consistió en la combinación de términos en texto libre con vocabulario controlado relacionados con los términos *influenza vaccination* y *cost-effectiveness*. Las búsquedas se limitaron a estudios publicados en español o inglés. En la **tabla 1** puede verse la estrategia completa de búsqueda desarrollada en Medline. Esta estrategia fue posteriormente adaptada a las demás bases de datos bibliográficas seleccionadas. Las estrategias desarrolladas para el resto de bases de datos están disponibles bajo petición a los autores del artículo.

Para completar la búsqueda sistemática se revisaron de forma manual las listas de referencias de los estudios incluidos buscando artículos relevantes adicionales no encontrados en las bases de datos.

Las referencias encontradas se importaron al programa Reference Manager v.10, eliminándose los duplicados. Las entradas resultantes se volcaron en un archivo MS Excel para su evaluación y selección por parte de los investigadores.

Criterios de selección:

– Criterios de inclusión: Se incluyeron evaluaciones económicas completas, publicadas

Tabla 1
Estrategia de búsqueda en Medline

1. *Immunization/ or *Immunization Programs/ or *Vaccination/
2. *Influenza Vaccines/
3. (Shot or shots or vaccination or Immunization).tw.
4. Influenza vaccination.tw.
5. (Influenza adj1 (vaccine or vaccination or vaccines or immunization or immunisation or immunizations or immunisations)).tw.
6. Or/ 1-5
7. *Influenza, Human/pc [Prevention & Control]
8. (Flu adj1 syndrome).tw.
9. (Influenza or flu or flus or grippe or gripes or influencias).tw.
10. Or/ 6-9
11. *Cost-Benefit Analysis/
12. Cost effectiveness.tw.
13. 11 or 12
14. 6 and 10 and 13
15. limit 14 to (English or Spanish)
16. limit 15 to publication date from 2013/01/01 to 2018/04/30
17. removed duplicates from 16

entre enero de 2013 y abril de 2018 en inglés o español, en las que se comparaban costes y beneficios de algún programa de vacunación contra la gripe estacional en diferentes grupos de edad frente a no vacunar o frente a otros programas de vacunación, mediante alguna de las siguientes técnicas de análisis: análisis coste-efectividad (ACE), análisis coste-utilidad (ACU) y análisis coste-beneficio (ACB). Se incluyó población general de cualquier sexo y edad candidata a participar en un programa de vacunación contra la gripe estacional.

Las medidas de resultado consideradas fueron resultados de costes, resultados en salud siendo deseable que estuvieran expresados en años de vida ajustados por calidad (AVAC), años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) o años de vida ganados (AVG) de cada alternativa en comparación y las razones coste-efectividad incremental (RCEI). Se incluyeron estudios que evaluaran los costes desde cualquier perspectiva, incluyendo la del sistema sanitario y/o social.

– Criterios de exclusión: Se excluyeron otros estudios observacionales (cuantitativos o

cualitativos), los estudios que comparaban entre sí vacunas específicas contra la gripe y aquellos que evaluaban programas de vacunación contra la gripe pandémica y no estacional. Además, se excluyeron estudios que evaluaran exclusivamente programas de vacunación en poblaciones en riesgo y/o embarazadas.

Proceso de selección. La selección se llevó a cabo por dos revisores de forma paralela e independiente. Primero se seleccionaron los estudios analizando su título y resumen, tras lo cual se procedió a leer los textos completos de los artículos preseleccionados. De este proceso resultó la selección de los estudios que cumplían con los criterios de selección pre-especificados. Las diferencias entre los revisores se discutieron con el resto del equipo de investigación hasta llegar a una decisión consensuada.

Extracción de datos y evaluación de la calidad metodológica. Se diseñó una hoja de extracción de datos que fue pilotada con dos estudios y mejorada con la información obtenida. Posteriormente, un investigador extrajo la información de los estudios incluidos:

diseño del estudio, metodología, participantes (criterios de selección, características demográficas), intervención, comparador y resultados. Un segundo revisor verificó la correcta extracción de los datos. La calidad metodológica de los estudios fue valorada de forma independiente por dos revisores siguiendo los criterios de Drummond et al.⁽¹⁷⁾ que incluyen 10 preguntas que abarcan aspectos como el diseño del análisis, costes y beneficios, análisis de sensibilidad y la presentación de los elementos de interés. Al igual que en el proceso de selección, las diferencias en la valoración entre los revisores se discutieron con el resto del equipo de investigación hasta lograr un consenso.

Se presentó una síntesis narrativa de las evaluaciones económicas identificadas y de la RS de evaluaciones económicas de Beutels et al.⁽¹⁶⁾.

RESULTADOS

La estrategia de búsqueda realizada para el presente estudio dio como resultado 361 referencias bibliográficas, una vez descartados duplicados. A partir de la valoración de los títulos y resúmenes se seleccionaron 36 referencias de interés potencial y tras la lectura de texto completo, finalmente se seleccionaron para la revisión 12 referencias^(16,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28) (entre las que se incluyó el informe de ETS de Beutels et al.⁽¹⁶⁾ mencionado anteriormente). En la **figura 1** puede verse el proceso de selección de estudios.

Calidad metodológica. En general la calidad metodológica de las evaluaciones económicas incluidas en esta revisión fue alta. Todos los estudios midieron tanto costes como efectos en las unidades adecuadas, a excepción de las evaluaciones de Zhou et al.⁽²¹⁾ y Gregg et al.⁽²⁰⁾ que medían la efectividad en “casos de gripe evitados” y no en años de vida. Los artículos incluidos proporcionaron una descripción aceptable de cada una de las alternativas evaluadas. Asimismo, todos los estudios realizaron un análisis de sensibilidad adecuado a excepción de los estudios de Newall et al.⁽¹⁸⁾ y

Hodgson et al.⁽²⁶⁾ que lo hicieron parcialmente de manera univariante. Los estudios de Mee-ayi et al.⁽²⁴⁾ y Pitman et al.⁽¹⁹⁾ no aplicaron tasa de descuento a costes y/o beneficios a pesar de que consideraron un horizonte temporal de más de un año. El resto de estudios la aplicó de manera correcta a excepción del estudio de Thorrington et al.⁽²⁵⁾ de 2015 que no informó sobre este aspecto. Ninguna de las evaluaciones económicas encontradas se realizó en el contexto español. En la **tabla 2** se muestran los resultados de la valoración de la calidad de los estudios de evaluación económica incluidos.

Síntesis de la evidencia sobre coste-efectividad:

– **RS e informes de evaluación de tecnologías sanitarias previos.** El informe de ETS de Beutels et al. 2013⁽¹⁶⁾ incluyó 20 estudios que evaluaron, además del coste-efectividad de la vacunación frente a la gripe estacional en niños y jóvenes, la eficacia de la vacuna. Los grupos de edad de estos estudios estuvieron comprendidos entre los 0 y 18 años de edad. La mayoría de los estudios que incluyeron la perspectiva social además de la perspectiva sanitaria o del tercer pagador, obtuvieron que los programas de vacunación en niños consiguen ahorrar costes. Once de los 20 estudios incluidos concluyeron que los programas de vacunación en niños son estrategias coste-efectivas, incluyendo un estudio español que considera la vacunación en niños de 3 a 14 años de edad.

En el caso de la vacunación en adultos, la revisión de Beutels et al. 2013⁽¹⁶⁾, incluyó 6 evaluaciones económicas focalizadas en la vacunación de adultos sanos, adultos trabajadores y adultos con alguna enfermedad o en riesgo, entre otros grupos poblacionales. Los resultados mostraron que en el grupo poblacional de personas trabajadoras de entre 18 y 64 años de edad, los programas de vacunación no son siempre coste-efectivos. Sin embargo, en los grupos poblacionales de mayores de 50 años de edad y población con algún factor o enfermedad de riesgo, la vacunación resultó ser una alternativa coste-efectiva y, en

algunos casos, ahorró costes desde la perspectiva social⁽¹⁶⁾.

– **RS actual:** En nuestra revisión de la literatura se localizaron 11 evaluaciones económicas

posteriores a 2013^(18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28). Las características principales y los resultados de las evaluaciones económicas incluidas quedan recogidas en las **tablas 3 y 4**.

Figura 1
Proceso de selección de estudios

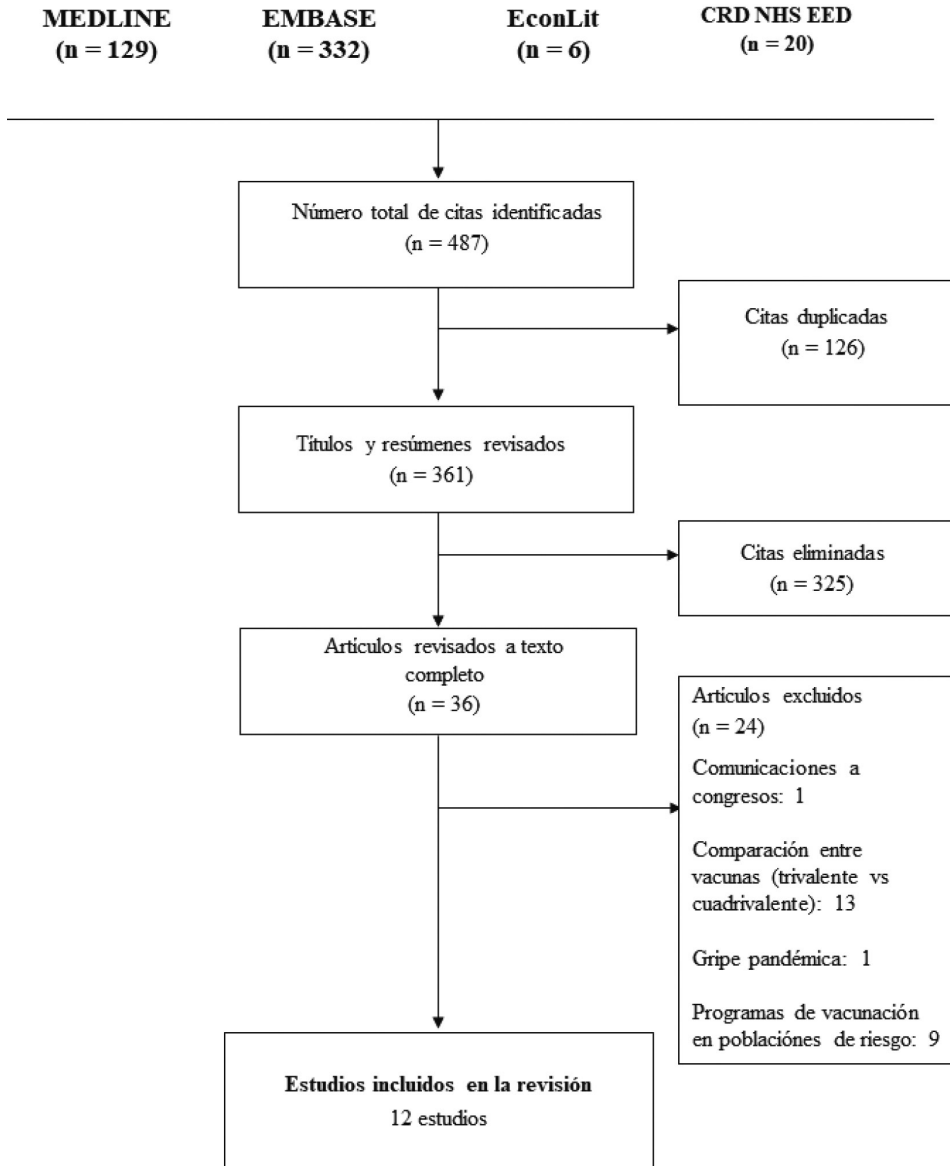


Tabla 2											
Valoración de la calidad de las evaluaciones económicas incluidas siguiendo los criterios de Drummond et al.⁽¹⁷⁾											
Criterios	Primer autor y año (ref)										
	Newall 2013 ⁽¹⁸⁾	Pitman 2013 ⁽¹⁹⁾	Gregg 2014 ⁽²⁰⁾	Zhou 2014 ⁽²¹⁾	Baguelin 2015 ⁽²²⁾	Damn 2015 ⁽²³⁾	Meeayi 2015 ⁽²⁴⁾	Thorrington 2015 ⁽²⁵⁾	Hodgson 2017 ⁽²⁶⁾	Kittikraisak 2017 ⁽²⁷⁾	Thorrington 2017 ⁽²⁸⁾
¿Hay una pregunta expresada y definida de forma adecuada?	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S
¿Se proporciona una descripción exhaustiva de las alternativas?	S	S	S	S	S	S	S	P	S	P	S
¿Hay pruebas de que se ha demostrado la efectividad de los programas?	P	S	S	S	S	S	S	P	S	S	P
¿Están identificados claramente todos los costes y beneficios relevantes de cada una de las alternativas?	P	S	S	P	P	S	S	S	S	S	S
¿Se han medido exactamente los costes y los beneficios en unidades apropiadas?	S	P	S	P	S	S	S	S	S	S	S
¿Es aceptable la valoración de costes y de beneficios?	S	S	S	S	S	S	S	S	P	P	P
¿Se ajustaron los costes y beneficios respecto a la distribución temporal?	P	N	S	S	S	S	N	NI	S	S	S
¿Se realizó un análisis incremental de los costes y beneficios de las distintas alternativas?	S	S	P	S	S	S	P	S	S	S	S
¿Se realizó un análisis de sensibilidad?	P	S	S	S	S	S	S	S	P	S	S
¿Incluyen la presentación y la discusión del estudio todos los elementos de interés para los usuarios?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	P

S: Sí alcanzado; P: Parcialmente alcanzado; N/NI: No o no se da información

Tabla 3
Características principales de las evaluaciones económicas incluidas

Primer autor y año	País	Intervención	Población	Horizonte temporal	Perspectiva	Descuento	Tipo de modelo	Análisis de sensibilidad	Financiación
Newall 2013 ⁽¹⁸⁾	Australia	PA (>65 años y personas en riesgo)	5 – 17 años	1 año	Social Sistema sanitario	Efectividad: 5% Costes: NA	Dinámico	Análisis de escenarios	NI (los autores declaran conflicto de interés por recibir financiación en el pasado)
		Programa hipotético de vacunación escolar							
Pitman 2013 ⁽¹⁹⁾	Inglaterra y Gales	No vacunación	2 – 19 años	200 años	3 ^{er} pagador	3,5%	Dinámico	Probabilístico	MedImmune, LLC.
		PA (>65 años y personas en riesgo)							
		PA + TIV en 2-4 años							
		PA + LAIV en 2-4 años							
		PA + TIV en 2-10 años							
		PA + LAIV en 2-10 años							
		PA + TIV en 2-18 años							
PA + LAIV en 2-18 años									
Zhou 2013 ⁽²¹⁾	China	No vacunación	6 meses – 14 años	1 año	3 ^{er} pagador	0%	Estático	Univariante	The China-U.S. Collaborative Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases
		Vacunación en 6-60 meses							
		Vacunación 60 meses-14 años							
Gregg 2014 ⁽²⁰⁾	Canadá	No vacunación	3-15 años	6 meses	Social	0%	EE asociada a un ECA	Univariante Probabilístico	NI (el autor principal declara trabajar para GSK)
		Vacunación 3-15 años							
Baguelin 2015 ⁽²²⁾	Reino Unido	No vacunación	2-64 años	NI	Sistema sanitario	3,5%	Estático	Probabilístico	NI (un autor trabaja para GSK)
		PA (>65 años y personas en riesgo)							
		PA + 2-4 años							
		PA + 50-64 años							
		PA + 5-16 años							
		PA + 2-4 años / 50-64 años							
		PA + 2-16 años							
		PA + 2-16 años / 50-64 años							
PA + 2-64 años									
Damm 2015 ⁽²³⁾	Alemania	Vacunación personas en riesgo con TIV	2 - 17 años	10 años	3 ^{er} pagador Social	3%	Dinámico	Univariante Probabilístico	NI (Los autores declaran conflicto de interés al recibir honorarios de AstraZeneca, MedImmune, Novartis y GSK)
		Vacunación de 2-17 años con LAIV							

Tabla 3
Características principales de las evaluaciones económicas incluidas. Cont.

Primer autor y año	País	Intervención	Población	Horizonte temporal	Perspectiva	Descuento	Tipo de modelo	Análisis de sensibilidad	Financiación
Meeyai 2015 ⁽²⁴⁾	Tailandia	No vacunación + 10% de > 65 años con LAIV	Niños en edad escolar y >60 años	Esperanza de vida	Social	NI	Dinámico	Univariante Probabilístico	World Health Organization headquarters in Geneva, Switzerland. The Medical Research Council and Department for International Development
		Vacunación 2-11 años con TIV							
		Vacunación 2-11 años con LAIV							
		Vacunación 2-17 años con TIV							
		Vacunación 2-5 años con LAIV							
		Vacunación 6-11 años con LAIV							
		Vacunación 12-17 años con LAIV							
Vacunación del 66% >60 años con TIV									
Thorrington 2015 ⁽²⁵⁾	Reino Unido	Vacunación 4-10 años	4 - 16 años	NI	Sistema sanitario	3,5%	Dinámico	Análisis de sensibilidad Probabilístico Multivariante	National Institute for Health Research Health Protection Research Unit in Immunisation at the London School of Hygiene & Tropical Medicine
		Vacunación 11-16 años							
		Vacunación 4-16 años							
Hodgson 2017 ⁽²⁶⁾	Inglaterra y Gales	PA (>65 años y personas en riesgo)	2-16 años y >65 años	NI	3º pagador	NA	Dinámico	Univariante	National Institute for Health Research, the Medical Research Council
		PA + Vacunación 2-16 años							
Kittikraisak 2017 ⁽²⁷⁾	Tailandia	No vacunación TIV ≤ 60 meses	≤ 60 meses	1 año	Social	NA	Estático	Univariante	U.S. Centers for Disease Control and Prevention
Thorrington 2017 ⁽²⁸⁾	Inglaterra y Gales	PA (vacunación universal niños 2-11 años + personas en riesgo y ≥ 65 años)	2-11 años; >65 años y personas en riesgo	NI	Sistema sanitario	3,5%	Dinámico	Análisis de sensibilidad Probabilístico Multivariante	European Union's Horizon 2020
		Vacunación personas en riesgo < 65 años de edad y ≥ 65 años con TIV + vacunación universal 2-11 años con QLAIV							
		Vacunación ≥ 65 años con TIV + vacunación personas en riesgo y vacunación universal 2-11 años de edad con QLAIV							
		Vacunación universal 2-11 años + personas en riesgo y ≥ 65 años con QLAIV							

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; EE: Evaluación económica; LAIV: *Live attenuated influenza vaccine*; NA: no se aplica; NI: no informa; PA: Política actual; QLAIV: *Quadrivalent live inactivated influenza vaccine*; TIV: *Trivalent inactivated influenza vaccine*.

Tabla 4 Resultados de evaluaciones económicas sobre vacunación contra la gripe estacional				
Autor y año	Alternativas	Coste	Efectividad	RCEI
Newall 2013 ⁽¹⁸⁾	PA (>65 años y personas en riesgo)	Sistema sanitario: 19 millones AS ⁱ Social: -56 millones AS ⁱ	Sistema sanitario: 5.354 AVAC ⁱ Social: 5.354 AVAC ⁱ	Sistema sanitario: 3.577 AS/ AVAC Social: Ahorro de costes
	Programa hipotético de vacunación escolar			
Pitman 2013 ⁽¹⁹⁾	No vacunación	27,468 £	-27,7 AVAC perdidos	Ahorra costes
	PA + TIV en 2-4 años	18,304 £	-7,7 AVAC perdidos	Dominada
	PA + LAIV en 2-4 años	18.496 £	-6,2 AVAC perdidos	Ahorra costes
	PA + TIV en 2-10 años	18.122 £	-5,7 AVAC perdidos	Dominada
	PA + LAIV en 2-10 años	19.677 £	-3,9 AVAC perdidos	506 €/AVAC
	PA + TIV en 2-18 años	19.275 £	-3,4 AVAC perdidos	Dominada
	PA + LAIV en 2-18 años	20.493 £	-1,7 AVAC perdidos	506 €/AVAC
	PA + TIV en 2-4 años	19.973 £	-1,1 AVAC perdidos	298 €/AVAC
Zhou 2013 ⁽²¹⁾	No vacunación	NI	NI	ref
	Vacunación en 6-60 meses	6.983 \$	1.465 CGE (23 CGE ; 11.132 CGE)	0 \$/CGE
	Vacunación 60 meses-14 años	17.918 \$	792 MAC (36 CGE ; 4.247 CGE)	37 \$/CGE
Gregg 2014 ⁽²⁰⁾	No vacunación	93.188 \$	1.341 CGE	ref
	Vacunación niños 3-15 años	69.950 \$	1.678 CGE	164,12 \$/CGE (28,38 \$/CGE ; 2.767,75 \$/CGE)
Baguelin 2015 ⁽²²⁾	No vacunación	40.664 £	71.025 AVAC perdidos	7,47 £/AVAC
	PA (>65 años y personas en riesgo)	167.425 £	54.068 AVAC perdidos	ref
	PA + 2-4 años	177.898 £	50.059 AVAC perdidos	2,61 £/AVAC
	PA + 50-64 años	216.238 £	47.426 AVAC perdidos	7,35 £/AVAC
	PA + 5-16 años	208.952 £	30.267 AVAC perdidos	1,74 £/AVAC
	PA + 2-4 años / 50-64 años	226.863 £	43.523 AVAC perdidos	5,64 £/AVAC
	PA + 2-16 años	220.265 £	26.953 AVAC perdidos	1,95 £/AVAC
	PA + 2-16 años / 50-64 años	269.401 £	20.882 AVAC perdidos	3,07 £/AVAC
PA + 2-64 años	421.366 £	3.745 AVAC perdidos	5,05 £/AVAC	

Tabla 4
Resultados de evaluaciones económicas sobre vacunación contra la gripe estacional. Cont.

Autor y año	Alternativas	Coste	Efectividad	RCEI
Damm 2015 ⁽²³⁾	Vacunación personas en riesgo con TIV	3 ^{er} pagador: 4.392.060.840 \$ ^t Social: 15.042.784.059 \$ ^t	3 ^{er} pagador: 449.443 AVAC perdidos ^t Social: 449.443 AVAC perdidos ^t	3 ^{er} pagador pagador: 1.228 \$/ AVAC Social: Dominante
	Vacunación de niños de 2-17 años con LAIV	3 ^{er} pagador: 4.608.182.886 \$ ^t Social: 11.639.184.713 \$ ^t	3 ^{er} pagador: 273.483 AVAC perdidos ^t Social: 273.483 AVAC perdidos ^t	
Meeyai 2015 ⁽²⁴⁾	No vacunación + 10% de > 65 años con LAIV	20M \$ (16M \$; 24M \$)	ref	ref
	Vacunación 2-11 años con TIV	237M \$ (214M \$; 286M \$)	49 AVAD (0 AVAD ; 107 AVAD)	4.445 \$/AVAD
	Vacunación 2-11 años con LAIV	296M \$ (273M \$; 345M \$)	61 AVAD (12 AVAD ; 121 AVAD)	4.529 \$/AVAD
	Vacunación 2-17 años con TIV	392M \$ (359M \$; 451M \$)	65 \$c (14 AVAD ; 128 AVAD)	5.748 \$/AVAD
	Vacunación 2-5 años con LAIV	185M \$ (175M \$; 196M \$)	56 AVAD (10 AVAD ; 112 AVAD)	2.961 \$/AVAD
	Vacunación 6-11 años con LAIV	126M \$ (108M \$; 175M \$)	45 \$c (7 AVAD ; 91 AVAD)	2.364 \$/AVAD
	Vacunación 12-17 años con LAIV	111M \$ (95M \$; 152M \$)	50 AVAD (8 AVAD ; 99 AVAD)	1.841 \$/AVAD
	Vacunación del 66% de >60 años con TIV	85M \$ (77M \$; 94M \$)	23 AVAD (0 AVAD ; 54 AVAD)	2.889 \$/AVAD
Thorrington 2015 ⁽²⁵⁾	Vacunación 4-10 años	Mínimo coste total por vacuna: 9,13 £ (92% cobertura)	Valor máximo por vacuna: 0,0093 AVAC (92% cobertura)	3.337 £/AVAC (100% cobertura)
	Vacunación 11-16 años	Mínimo coste total por vacuna: 11,26 £ (1% cobertura)	Valor máximo por vacuna: 0,0063 AVAC (12% cobertura)	4.280 £/AVAC (100% cobertura)
	Vacunación 4-16 años	Mínimo coste total por vacuna: 6,14 £ (44% y 29% cobertura)	Valor máximo por vacuna: 0,0128 AVAC (45% y 28% cobertura)	16.152 £/AVAC (48% y 34% cobertura)
Hodgson 2017 ⁽²⁶⁾	PA (>65 años y personas en riesgo)	Coste por dosis para ambas intervenciones: 11,00 £ - 20,00 £	AVAC perdidos por casos febriles (ambas intervenciones): $7,49 \times 10^{-3}$	22.000 £/AVAC
	PA + Vacunación 2-16 años		AVAC perdidos por hospitalización (ambas intervenciones): 0.018	< 15.000 £/AVAC
Kittikraisak 2017 ⁽²⁷⁾	TIV ≤ 60 meses	Temporada 2012: 8,69 USD/paciente Temporada 2013: 10,31 USD/paciente Temporada 2014: 5,22 USD/paciente	Temporada 2012: 0,8698 AVAC Temporada 2013: 0,8697 AVAC Temporada 2014: 0,8699 AVAC	Temporada 2012: 24.450 USD/ AVAC Temporada 2013: 554 USD/ AVAC
	No vacunación	Temporada 2012: 3,80 USD/paciente Temporada 2013: 9,59 USD/paciente Temporada 2014: 3,60 USD/paciente	Temporada 2012: 0,8696 AVAC Temporada 2013: 0,8684 AVAC Temporada 2014: 0,8698 AVAC	Temporada 2014: 16.200 USD/ AVAC

Tabla 4				
Resultados de evaluaciones económicas sobre vacunación contra la gripe estacional. Cont.				
Autor y año	Alternativas	Coste	Efectividad	RCEI
Thorrington 2017 ⁽²⁸⁾	PA (vacunación universal niños 2-11 años + personas en riesgo y ≥ 65 años)	ref	NI	NI
	Vacunación personas en riesgo < 65 años de edad y ≥ 65 años con TIV + vacunación universal 2-11 años con QLAIV	Máximo coste incremental por paciente para que sea coste-efectivo en el 90% de las simulaciones: DAP 20.000£: 6,36£ DAP 30.000£: 8,89£	NI	NI
	Vacunación ≥ 65 años con TIV + vacunación personas en riesgo y vacunación universal 2-11 años de edad con QLAIV	Máximo coste incremental por paciente para que sea coste-efectivo en el 90% de las simulaciones: DAP 20.000£: 1,84£ DAP 30.000£: 2,66£	NI	NI
	Vacunación universal 2-11 años + personas en riesgo y ≥ 65 años con QLAIV	Máximo coste incremental por paciente para que sea coste-efectivo en el 90% de las simulaciones: DAP 20.000£: 0,20£ DAP 30.000£: 0,31£	NI	NI
AVAC: Años de vida ajustados por calidad; AVAD: Años de vida ajustados por discapacidad; CGE: Caso de gripe evitado; LAIV: <i>Live attenuated influenza vaccine</i> ; NA: no se aplica; NI: No informado; PA: Política actual; QLAIV: <i>Quadrivalent live inactivated influenza vaccine</i> ; ref: alternativa que se toma como referencia en la comparación; TIV: <i>Trivalent inactivated influenza vaccine</i> ; ⁱ incremental; ^t total				

Todas las evaluaciones económicas incluyeron población infantil y/o adolescente como grupo de estudio y en cinco de los once estudios se incluyó la perspectiva social además de la del sistema sanitario y/o la del tercer pagador.

Todos los estudios encontraron que los programas de vacunación en población infantil y adolescente podían ser alternativas coste-efectivas, siempre y cuando se logaran controlar factores como la cobertura del programa.

El estudio de Baguelin et al. de 2015⁽²²⁾ encontró que la vacunación antigripal en población adulta de entre 50 y 64 años de edad podría ser una alternativa coste-efectiva desde la perspectiva del sistema sanitario. Sin embargo, al comparar esta estrategia con la vacunación antigripal en población infantil y adolescente, la primera resultó dominada (es decir, la vacunación en adultos de 50-64 años era una estrategia más costosa y menos efectiva que la vacunación infantil y adolescente).

Los tres estudios más recientes que evaluaron el coste-efectividad de programas de vacunación frente a la gripe estacional se publicaron en el año 2017^(26,27,28). El estudio de Hodgson et al.⁽²⁶⁾ tuvo por objetivo evaluar el coste-efectividad del programa de vacunación en personas mayores y/o en riesgo a partir de la introducción en 2013 de un programa de vacunación infantil frente a la gripe estacional. Los resultados del estudio sugirieron que la presencia de un programa de vacunación en la infancia podría reducir el número de contagios en personas mayores, aunque el programa de vacunación en adultos seguiría siendo una estrategia coste-efectiva desde la perspectiva sanitaria. El estudio tailandés de Kittikraisak et al.⁽²⁷⁾ sugirió que la introducción de un programa de vacunación infantil frente a la gripe estacional empezaría a ser coste-efectivo a partir del tercer año de introducción, dejando de manifiesto la relación entre la temporada estacional y el coste-efectividad del programa. Sin embargo, éste fue el único estudio que hizo referencia a este

aspecto. Por último, el estudio de Thorrynton et al. (2017)⁽²⁸⁾ evaluó el coste-efectividad de un programa de vacunación infantil en Inglaterra y Gales con la nueva vacuna cuadrivalente en lugar de la habitual trivalente utilizando el mismo modelo de evaluación económica desarrollado en el estudio anterior de Baguelin et al.⁽²²⁾. Los autores concluyeron que la introducción de la vacuna cuadrivalente para la gripe estacional en niños de 2 a 11 años de edad era una estrategia coste-efectiva desde la perspectiva del sistema sanitario⁽²⁸⁾.

Los resultados de todos estos estudios no son inmediatamente generalizables a nuestro contexto debido principalmente a que han sido realizados en países con estructuras de costes y sistemas sanitarios distintos al español. No obstante, podemos apuntar, en vista de los resultados de esta revisión, que un programa de vacunación contra la gripe estacional en niños en edad escolar podría ser una estrategia coste-efectiva en nuestro entorno. Los resultados podrían no ser tan concluyentes para la vacunación antigripal en personas adultas sanas de entre 18 y 65 años de edad.

DISCUSIÓN

El objetivo de la presente revisión fue actualizar y revisar sistemáticamente la literatura científica disponible sobre el coste-efectividad de los programas de vacunación antigripal en diferentes grupos de edad. La literatura publicada hasta el momento sobre el coste-efectividad de la vacunación de la gripe incluye un amplio número de evaluaciones económicas que evalúan el coste-efectividad de estos programas en población infantil y adulta, tanto desde la perspectiva social^(20,18,23,24,27) como desde la perspectiva del sistema sanitario o del tercer pagador^(21,22,18,23,19,25,26,28). Nuestra revisión identificó 11 evaluaciones económicas completas publicadas desde 2013^(21,20,22,18,23,24,19,25,26,27,28). Todas ellas incluían población infantil como población objetivo del análisis y ninguna fue realizada en el contexto español en el periodo estudiado (2013-2018). Seis de los once estudios que se realizaron en contextos europeos

concluyen que la implementación de una política de vacunación antigripal en población infantil sería una estrategia coste-efectiva desde la perspectiva sanitaria e incluso ahorraría costes si se tuviera en cuenta la perspectiva social^(18,24,25,13,27). A pesar de que no existen evaluaciones económicas recientes y de calidad en el contexto español que comparen el coste-efectividad de diferentes programas de vacunación contra la gripe estacional en población infantil y en población adulta, son relevantes los resultados sobre coste-efectividad en población infantil y adolescente informados por los estudios incluidos en esta revisión. En ninguno de ellos la RCEI superaba el umbral de los 22.000€/AVAC⁽²⁹⁾ lo que indicaría que un programa de vacunación antigripal en población infantil y adolescente es una alternativa coste-efectiva en países europeos con contextos económicos y sociales similares al nuestro y, por tanto, podría ser una estrategia coste-efectiva en España.

Sin embargo, hay algunos aspectos que se deben tener en cuenta para asegurar el coste-efectividad de los programas de vacunación, puestos de manifiesto en los estudios de evaluación económica analizados para esta revisión. Entre los factores más relevantes, y que podrían modificar las ratios coste-efectividad encontradas en los estudios, se encuentran la cobertura del programa de vacunación que se implante, la capacidad del programa para controlar el posible efecto contagio a la comunidad y el coste de adquisición de la vacuna antigripal, ya que el coste de la vacuna para población infantil supone un aumento con respecto al de la población adulta. En todos los casos, si se lograra una cobertura del programa del 50% en población infantil y adolescente, los resultados sobre coste-efectividad serían beneficiosos e incluso podrían ahorrar costes al sistema desde la perspectiva social a largo plazo⁽²⁵⁾. Por ello, la mayoría de los estudios recomiendan que se establezca un programa de vacunación escolar en los centros educativos, para garantizar una cobertura alta y un control más exhaustivo sobre la tasa de vacunación⁽¹⁸⁾.

En población adulta, los resultados de nuestra revisión sugieren que los programas de vacunación antigripal de adultos de entre 50 y 64 años de edad podrían ser coste-efectivos desde la perspectiva del sistema sanitario⁽²²⁾ e incluso ahorrar costes desde la perspectiva social⁽²⁴⁾ en países europeos similares al español, aunque se necesita más evidencia de calidad para trasladar los resultados de manera directa al contexto español.

Existen otras revisiones sistemáticas relativamente recientes aunque de escasa calidad metodológica (por lo que no fueron incluidas en la presente revisión) que informan sobre el coste-efectividad de la vacunación de la gripe estacional^(11,13,14,15).

La revisión sistemática de Ott et al. (2013)⁽¹³⁾ incluye 9 evaluaciones económicas de programas de vacunación contra la gripe estacional en países de renta media. La revisión concluye que la vacuna contra la gripe estacional es coste-efectiva en ciertos grupos de población en países de renta media, en línea con otros trabajos realizados en países de renta alta. En el análisis de escenarios alternativos, la vacunación de la gripe estacional parece ser coste-efectiva en personas de 50-59 años de edad en comparación con personas de 55-59 años, y en personas mayores de 65 años. Además, también resulta coste-efectiva la vacunación de niños con enfermedades de alto riesgo entre 6 meses y 15 años de edad, niños de menos de 2 años, y personal sanitario en contacto con pacientes oncológicos, en comparación con la no vacunación. Sin embargo, el número de estudios incluidos es limitado y presentan una baja calidad.

La revisión sistemática de Salleras et al. (2013)⁽¹⁴⁾ incluye 13 estudios que llevan a cabo evaluaciones económicas de la vacuna clásica inactivada (10 estudios) y la vacuna virosomal inactivada (3 estudios) en diferentes grupos de niños y adolescentes de 6 meses a 17 años. Los resultados de esta revisión sistemática indican que la vacunación anual de los niños con la vacuna antigripal inactiva ahorra dinero desde la perspectiva social pero

no desde la perspectiva del proveedor público o privado. Aun así, cuando la vacunación no ahorra dinero los RCEI son aceptables. Sin embargo, estos resultados deben ser tomados con cautela debido a la baja calidad de la revisión en la que no se valora el sesgo de publicación ni la calidad de los estudios incluidos⁽¹⁴⁾.

La revisión sistemática de Peasah et al. (2013)⁽¹¹⁾ incluye 140 estudios que llevan a cabo evaluaciones económicas de la vacuna antigripal. El conjunto de las evaluaciones económicas incluye de manera dispar programas de vacunación bien en personas de edad avanzada, niños y personas en edad adulta. De los 140 estudios, se encontraron 118 realizados en países de renta alta y 22 en países de renta media-alta; concretamente 39 en países europeos. La mayoría de las evaluaciones económicas de la vacunación antigripal incluidas en esta revisión concluye que los programas de vacunación ahorran costes y son alternativas coste-efectivas a partir de los 50 años de edad. Esta revisión incluye una evaluación económica realizada en el contexto español y publicada en 2007⁽³⁰⁾ en la que se evalúa, mediante un árbol de decisión, el coste-efectividad de la vacunación en adultos de entre 50 y 64 años de edad desde la perspectiva del tercer pagador y desde la perspectiva social. Los autores de este estudio estiman una RCEI de 14.919 €/AVAC y de 9.731 €/AVG desde la perspectiva del tercer pagador y una RCEI de 4.149 €/AVAC y de 2.706 €/AVG desde la perspectiva social. Sin embargo, los autores recomiendan cautela debido a la elevada incertidumbre en los parámetros estimados para el modelo de evaluación económica.

Por último, cabe destacar la más reciente revisión canadiense de Ting et al.⁽¹⁵⁾ en la que se incluyen 31 estudios de alta calidad sobre el coste-efectividad de diferentes programas de inmunización frente a la gripe estacional. Los estudios que evaluaban la vacunación universal infantil (desde los 6 meses hasta los 18 años de edad) frente a vacunar a niños de alto riesgo mostraron un rango de

coste-efectividad incremental que va desde la dominancia (estrategia menos costosa y más efectiva) hasta los 47.000\$/AVAC para la perspectiva social y desde la dominancia hasta los 18.000\$/AVAC desde una perspectiva sanitaria. La revisión concluye que la vacunación de adultos de alto riesgo es muy rentable. Sin embargo, en el caso de la vacunación en adultos sanos en activo, los resultados fueron mixtos y sensibles a parámetros como la absorción de la vacuna, la eficacia de la misma y la pérdida de productividad laboral⁽¹⁵⁾.

La presente revisión tiene las limitaciones propias de la metodología de revisiones sistemáticas y otras relacionadas con la calidad de la información disponible. En primer lugar, puede que no se haya incluido algún estudio relevante cuyos resultados no hayan sido publicados, o que haya sido publicado en un idioma distinto del inglés o el español, o en revistas no indexadas en las bases de datos donde se realizaron las búsquedas. Existe la posibilidad de que se haya excluido algún estudio potencialmente incluíble debido a inespecificidad en los datos informados. No obstante, se ha tratado de hacer un esfuerzo considerable por localizar toda la literatura relevante e interpretar sus resultados de acuerdo a la calidad de la evidencia y la heterogeneidad de estudios.

A raíz de los resultados de nuestra revisión de la literatura, podemos concluir que la evidencia científica disponible indica que un programa de vacunación contra la gripe estacional puede ser coste-efectivo en población infantil y adolescente en edad escolar (niños mayores de 3 años y menores de 16) en el contexto europeo. En nuestro país, esto supondría un cambio en las políticas de vacunación y la necesidad de una mayor implicación tanto de los profesionales como de las autoridades sanitarias y educativas, y de todos los agentes sociales para transmitir a la población, y de forma especial a los padres de niños y adolescentes pertenecientes a los grupos de riesgo, las recomendaciones de vacunación frente a la gripe estacional. Por otro

lado, los programas de vacunación antigripal de adultos de entre 50 y 64 años de edad podrían ser coste-efectivos desde la perspectiva del sistema sanitario y ahorrar costes desde la perspectiva social en países europeos similares al español, aunque se necesita más evidencia de calidad para trasladar los resultados al contexto de España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Gripe estacional. Notas descriptivas 2016. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/es/>
2. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2016-2017. ISCIII; 2016. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/gripe.shtml>
3. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2012—conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012;87(21):201-216.
4. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2013–2014. *MMWR Recomm Rep.* 2013;62(RR07):1–43.
5. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Healthy people 2020. Topics & objectives – immunization and infectious diseases. Atlanta, GA; 2016. Disponible en: <http://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/topic/immunization-and-infectious-diseases>
6. Honda H, Sato Y, Yamazaki A, Padival S, Kumagai A, Babcock H. A successful strategy for increasing the influenza vaccination rate of healthcare workers without a mandatory policy outside of the United States: a multifaceted intervention in a Japanese tertiary care center. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(11):1194–1200.
7. Poland GA, Johnson DR. Johnson Increasing influenza vaccination rates: the need to vaccinate throughout the entire influenza season. *Am J Med.* 2008;121(7 Suppl 2):S3-S10.
8. McGuire A, Drummond M, Keeping S. Childhood and adolescent influenza vaccination in Europe: A review of current policies and recommendations for the future. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15(5):659-670.
9. Lang PO, Aspinall R. Vaccination in the Elderly: What Can Be Recommended? *Drugs Aging.* 2014;31(8):581-599.
10. Bödeker B, Renschmidt C, Schmich P, Wichmann O. Why are older adults and individuals with underlying chronic diseases in Germany not vaccinated against flu? A population-based study. *BMC Public Health.* 2015;15:618-628.
11. Peasah S, Azziz-Baumgartner E, Breese J, Meltzer MI, Widdowson MA. Influenza cost and cost-effectiveness studies globally – A review. *Vaccine.* 2013;31(46):5339-5348.
12. Jit M, Newall A, Beutels P. Key issues for estimating the impact and cost-effectiveness of seasonal influenza vaccination strategies. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(4):834–840.
13. Ott JJ, Klein BJ, Tam JS, Hutubessy RC, Jit M, de Boer MR. Influenza vaccines in low and middle income countries: a systematic review of economic evaluations. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(7):1500-1511.
14. Salleras L, Navas E, Torner N, Prat AA, Garrido P, Soldevila N et al. Economic benefits of inactivated influenza vaccines in the prevention of seasonal influenza in children. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(3):707-711.
15. Ting EEK, Sander B, Ungar WJ. Systematic review of the cost-effectiveness of influenza immunization programs. *Vaccine* 2017;35(15):1828-1843.
16. Beutels P, Vandendijck Y, Willem L, Goeyvaerts N, Blommaert A, Van Kerckhove K et al. Seasonal influenza vaccination: prioritizing children or other target groups? Part II: cost-effectiveness analysis. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2013. KCE Reports 204. D/2013/10.273/43.
17. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* Oxford, Oxford University Press (Third Edition); 2005.
18. Newall AT, Dehollain JP, Creighton P, Beutels P, Wood JG. Understanding the cost-effectiveness of influenza vaccination in children: methodological choices and seasonal variability. *Pharmacoeconomics.* 2013;31(8):693-702.
19. Pitman RJ, Nagy LD, Sculpher MJ. Cost-effectiveness of childhood influenza vaccination in England and Wales: Results from a dynamic transmission model. *Vaccine.* 2013;31(6):927-942.
20. Gregg M, Blackhouse G, Loeb M, Goeree R. Economic evaluation of an influenza immunization strategy of healthy children. *Int J Technol Assess Health Care.* 2014;30(4):394-399.
21. Zhou L, Situ S, Feng Z, Atkins CY, Fung IC, Xu Z et al. Cost-effectiveness of alternative strategies for annual influenza vaccination among children aged 6 months to 14 years in four provinces in China. *PLoS ONE.* 2014;9(1):e87590.

22. Baguelin M, Camacho A, Flasche S, Edmunds WJ. Extending the elderly- and risk-group programme of vaccination against seasonal influenza in England and Wales: a cost-effectiveness study. *BMC Med* 2015;13:236-251.
23. Damm O, Eichner M, Rose MA, Knuf M, Wutzler P, Liese JG et al. Public health impact and cost-effectiveness of intranasal live attenuated influenza vaccination of children in Germany. *Eur J Health Econ*. 2015;16(5):471-488.
24. Meeyai A, Praditsitthikorn N, Kotirum S, Kulpeng W, Putthasri W, Cooper BS et al. Seasonal influenza vaccination for children in Thailand: a cost-effectiveness analysis. *PLoS Med*. 2015;12(5):e1001829.
25. Thorrington D, Jit M, Eames K.. Targeted vaccination in healthy school children - Can primary school vaccination alone control influenza? *Vaccine*. 2015;33(41):5415-5424.
26. Hodgson D, Baguelin M, van Leeuwen E, Panovska-Griffiths J, Ramsay M, Pebody R et al. Effect of mass paediatric influenza vaccination on existing influenza vaccination programmes in England and Wales: a modelling and cost-effectiveness analysis. *Lancet Public Health*. 2017;2:e74–e81.
27. Kittikraisak W, Suntarattiwong P, Ditsungnoen D, Pallas SE, Abimbola TO, Klungthong C et al. Cost-effectiveness of inactivated seasonal influenza vaccination in a cohort of Thai children ≤60 months of age. *PLoS ONE*. 12(8): e0183391.
28. Thorrington D, van Leeuwen E, Ramsay M, Pebody R, Baguelin M. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent seasonal influenza vaccines in England. *BMC Medicine*. 2017;15(1):166-174.
29. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Health Economics*. 2018;27(4):746-761.
30. Aballea S, Dejuanes J, Barbieri M, Martin M, Chancellor J, Oyagüez I et al. The cost effectiveness of influenza vaccination for adults aged 50 to 64 years: A model-based analysis for Spain. *Vaccine*. 2007;25:6900-6910.