



Vacuna antineumocócica conjugada 13valente (PCV13) para el adulto

Cristina Méndez, MD

Director Médico Vacunas España.

“The state of the art”

- Actualmente se dispone de dos vacunas antineumocócicas: la vacuna polisacárida 23valente (PPV23) y la vacuna conjugada 13valente (PCV13).
 - En España, el CISNS recomienda la utilización de PPV23 en grupos de riesgo desde el año 2001 y desde el año 2004 en personas > 65 años, si bien algunas CCAA comenzaron a vacunar a grupos de riesgo y mayores de 60 ó 65 años en el año 2000.
- En el 2015, por decisión del CISNS, se incluye la vacunación antineumocócica conjugada en el calendario de vacunación infantil con un esquema de 3 dosis (2+1).
 - En Marzo del 2016, 14 CCAA están vacunando con PCV13, alcanzándose coberturas vacunales superiores al 95%
 - Es de esperar que la vacunación infantil con PCV13 induzca protección indirecta en los adultos por impacto en la transmisión y circulación de los serotipos vacunales

Agenda

1

Si ya disponemos de una vacuna financiada para el adulto, que beneficio adicional ofrece PCV13?

2

¿Ha demostrado PCV13 ser eficaz frente a la neumonía y la ENI en el adulto mayor de 65 años?

3

¿Cuál es el valor de los serotipos incluidos en PCV13 respecto a la enfermedad neumocócica actual del adulto en España?

4

¿Se justifica la vacunación con PCV13 de los adultos tras la inclusión de la vacuna en calendario y con ello de la inducción de la inmunidad indirecta?

Si ya disponemos de una vacuna polisacárida financiada y recomendada para todos los adultos de riesgo incluyendo los mayores de 65 años, ¿que beneficio adicional aporta PCV13?

Vacunas antineumocócicas disponibles en adultos

Vacuna polisacárida

- 25 µg del polisacárido capsular de 23 serotipos de *Streptococcus pneumoniae*:
 - 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F
- Jeringa precargada: 0,5 ml

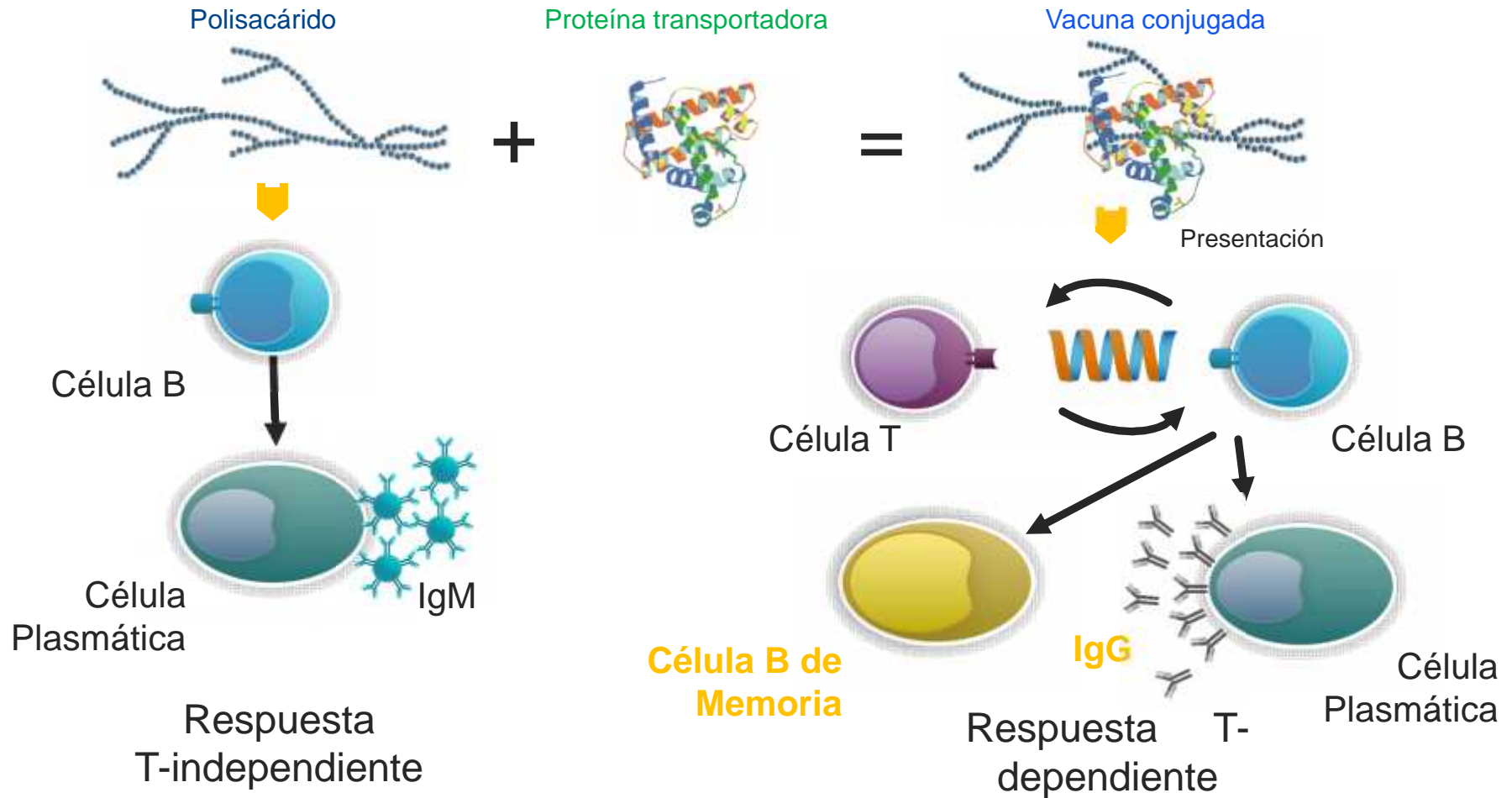
Vacuna conjugada

- 2,2 µg del polisacárido capsular de 13 Serotipos de *Streptococcus pneumoniae*: (excepto 6B: 4,4 µg)
 - 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
 - 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A
- Conjugados con proteína diftérica CRM₁₉₇
- Adsorbida en fosfato de Aluminio (0,125 mg de aluminio)
- Jeringa precargada: 0,5 ml

PCV13=13-valent pneumococcal conjugate vaccine; PPSV=pneumococcal polysaccharide vaccine.

1. Prevenar 13 [summary of product characteristics]. Kent, UK: Pfizer Limited.
2. Pneumovax 23 [summary of product characteristics]. Berkshire, UK: Sanofi Pasteur MSD Limited.

¿Qué implica la conjugación?



1. de Roux A *et al.* Clin Infect Dis. 2008;46(7):1015-23.
2. Pollard AJ *et al.* Nat Rev Immunol. 2009;9:213-220.

Diferencias entre vacunas polisacáridas y conjugadas

Vacunas polisacáridas planas

- Respuesta inmune dependiente de la edad y situación del sujeto (respuesta T-independiente)
- Limitada duración de la protección: 2-5 años
- Baja respuesta a la revacunación: hiporrespuesta

Vacunas conjugadas

- Genera respuesta inmune T-dependiente: memoria inmunológica
- Eficaz desde las 6 semanas de edad
- Persistencia de la protección
- Reduce estado de portador nasofaríngeo
- Permite la revacunación

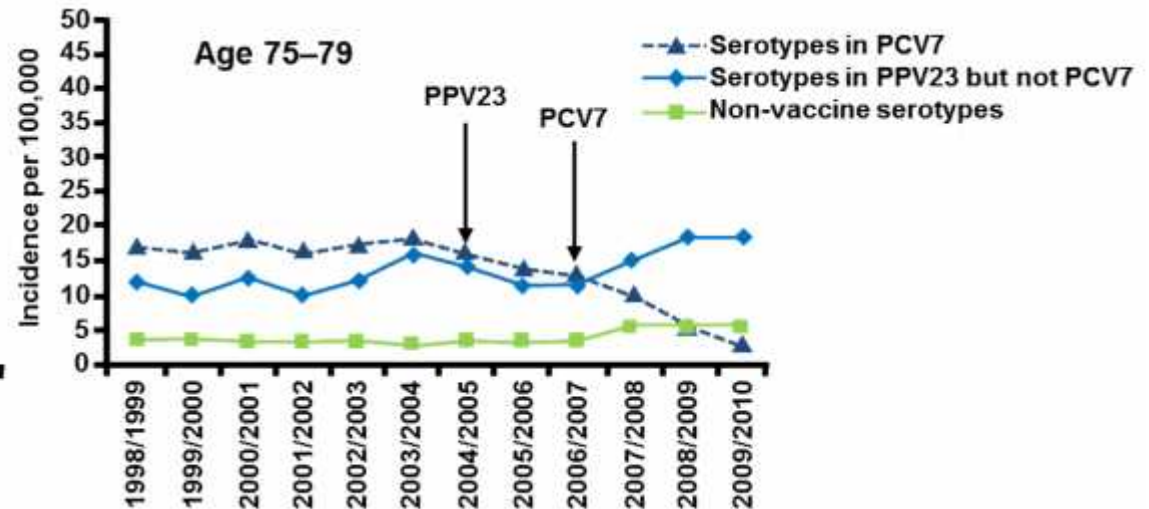
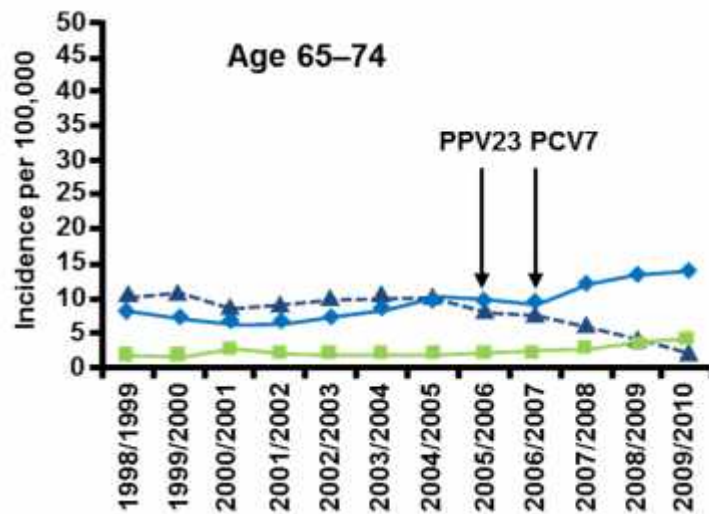


Lazarus R, et al. Clin Infect Dis 2011;52(6):736-42.

Limitaciones de la vacuna antineumocócica polisacárida (PPSV23): sin evidencia de impacto en la tasa de ENI tras la vacunación en UK (1)

- 2003: Inicio de la vacunación para todos los adultos ≥ 65 años
- Cobertura vacunal alcanzada: 75%

- EV= 24% (95% IC:10,36)
 - 48% (32, 60) 2 años tras la vacunación
 - 21% (3, 36) entre 2 y 5 años después
 - 15% (NS) ≥ 5 años
- EV en Inmunocompetentes con enfermedad de base ≥ 65 años: NS
 - 22% (95%IC:-9, 41)

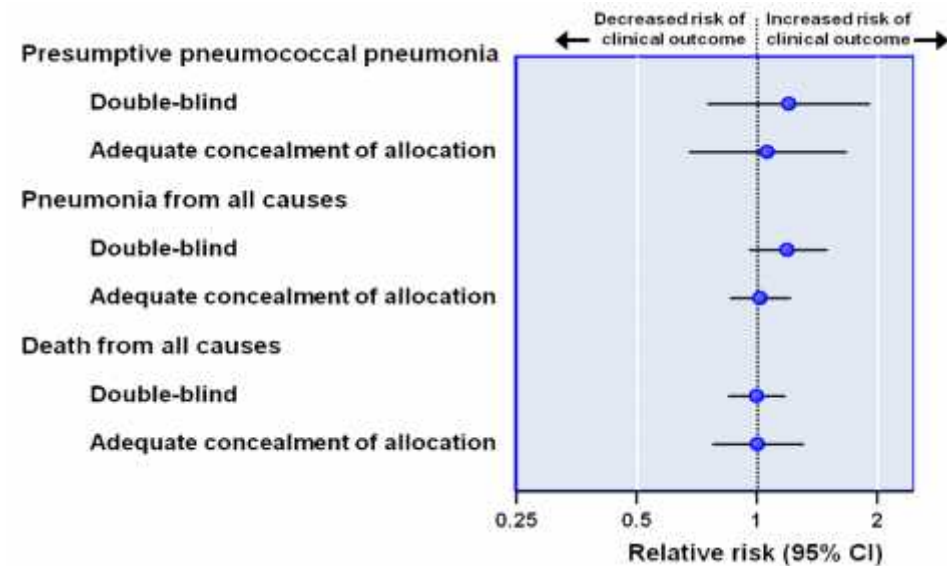


¹Andrews et al (2012) *Vaccine*. 2012 Nov 6;30(48):6802-8

Limitaciones de la vacuna antineumocócica polisacárida (PPV23) (2): sin evidencia de protección frente a Neumonía

- No demostración concluyente de efectividad en prevención de neumonía no bacteriémica en base a estudios observacionales controlados^{1,2,3}

1. Conaty S, Watson L, Dinnes J, et al. *Vaccine*. 2004.
2. Huss A, Scott P, et al. *Can Med Assoc J*. 2009.
3. Moberley SA, Holden J, et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013



- Evidencia de no protección frente a ENI o NAC en sujetos inmunocomprometidos según un ensayo clínico de eficacia⁴

4. French N et al. *Lancet*. 2000;355:2106-2111.

Vaccine	End Point	Vaccine Efficacy (95% CI)
HIV-Infected Adults in Uganda: PPSV23 vs Placebo ¹ October 1995 – June 1998		
PPSV23 (n = 1392)*	Vaccine serotype IPD	-100% (-100%, 14%)
	All-cause pneumonia	-89% (-100%, -12%)

Significant differences versus placebo shown in purple.
*PPSV23, n = 697, placebo, n = 695.

Los organismos reguladores han sugerido que existe una necesidad médica no cubierta con respecto a la eficacia de PPSV23 frente a la neumonía

United States: FDA Vaccines & Related Biologicals Advisory Committee, 2011¹

“Pneumovax 23, which is the only pneumococcal vaccine licensed in the United States for use in adults (at the time of this report), has not been demonstrated to be effective in the prevention of nonbacteremic pneumococcal pneumonia”*

FDA, Summary Basis for Regulatory Action, 29 December 2011²

“Data suggest that the 23vPS vaccine protects adults and the elderly against IPD; however, no consistent vaccine effect has been observed for prevention of pneumonia”

CHMP Variation Assessment Report (Type II Variation EMEA/C/001104/I/0028), 22 September 2011³

“The available free-polysaccharide vaccine (PS), 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (23vPS), has demonstrated efficacy against invasive pneumococcal disease (IPD); albeit the duration of protection is limited and the efficacy of 23vPS against community-acquired pneumonia (CAP) is uncertain”

*Data suggest that PPSV23 protects adults and the elderly against IPD; however, no consistent vaccine effect has been observed for prevention of pneumonia.

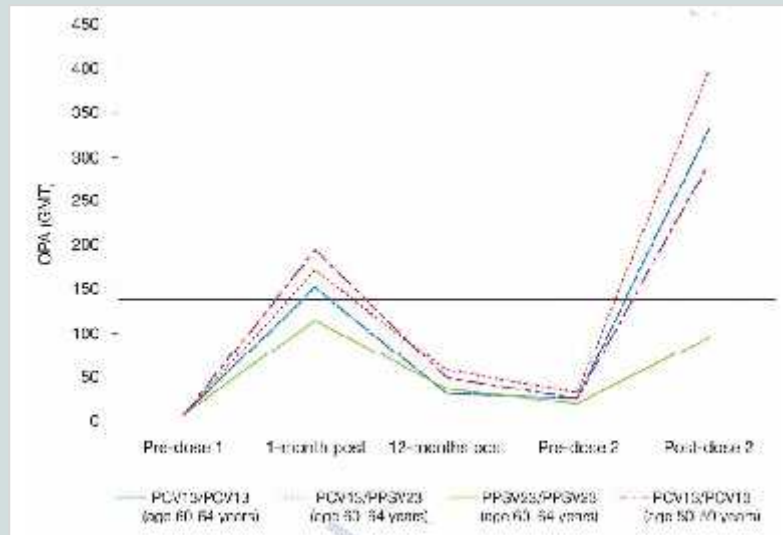
¿Ha demostrado PCV13 ser eficaz frente a la neumonía y la ENI en el adulto mayor de 65 años?



Vacuna antineumocócica conjugada en adultos

Aprobación indicación de adultos

- Datos inmunogenicidad



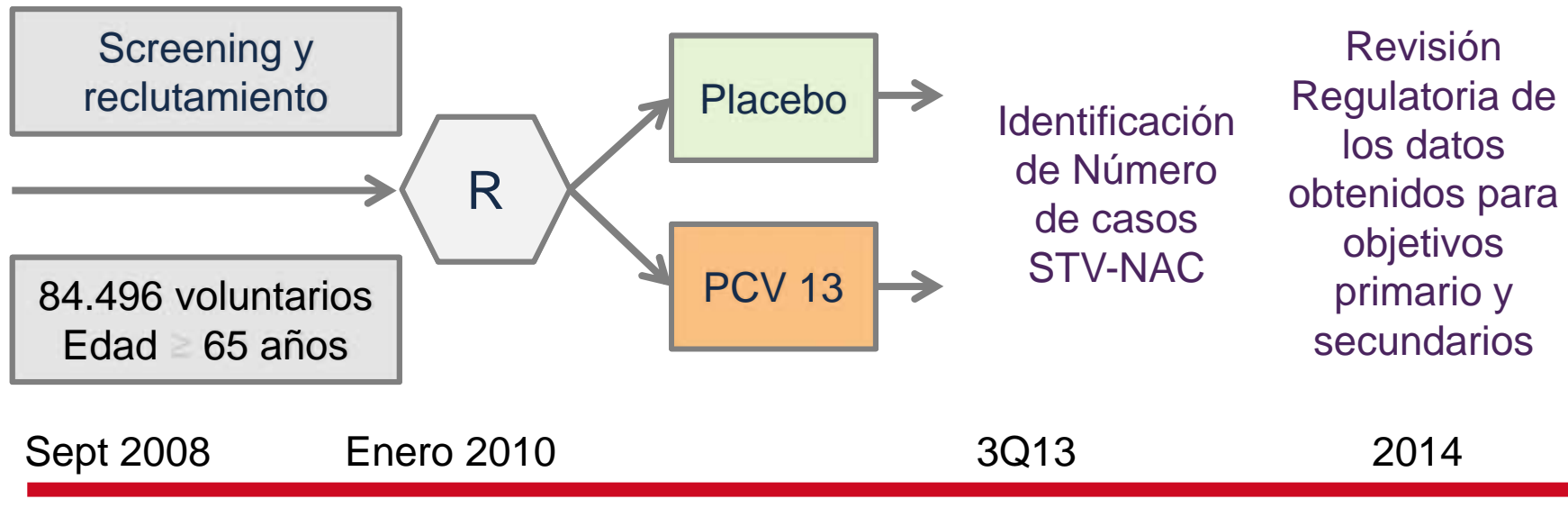
Compromiso con FDA Datos de eficacia

- EC doble ciego aleatorizado vs placebo



1. Paradiso PR,. Clin Infect Dis. 2012 Jul;55(2):259-64
2. Bonten MJM et al. N Engl J Med 2015;372:1114-25.

Estudio CAPiTA: Diseño del estudio y desarrollo (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults)



CAPiTA es un estudio “*dependiente de casos*”: el tiempo de seguimiento dependió de cuando se alcanzó el número suficiente de casos de NAC debida a serotipos vacunales (STV)

Hak E, Grobbee DE, Sanders EAM, et al. Netherlands J Med. 2008;66:378-383.

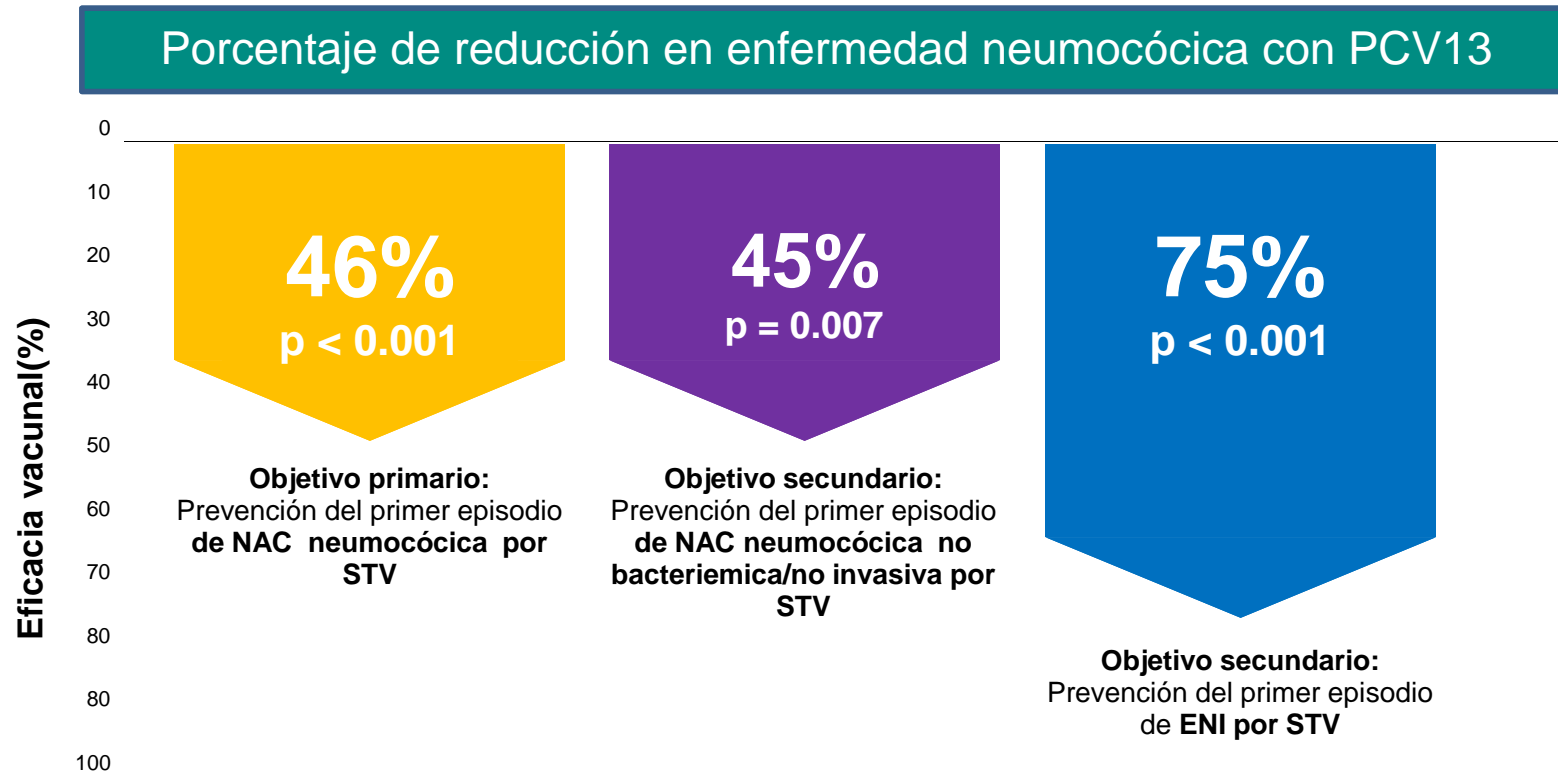
Objetivos del estudio

Demostrar la eficacia de PCV13 en la prevención del primer episodio de:

- 1 NAC Neumocócica Invasiva o No Invasiva por STV
- 2 NAC Neumocócica No Bacteriémica/No invasiva (NB/NI) por STV
- 2 Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) por STV

Hak E, Grobbee DE, Sanders EAM, et al, Netherlands J Med, 2008;66:378-383.
Bonten MJM, et al. N Eng J Med 2015;372:1114-25

Objetivos Primarios y secundarios, Analisis Por Protocolo¹



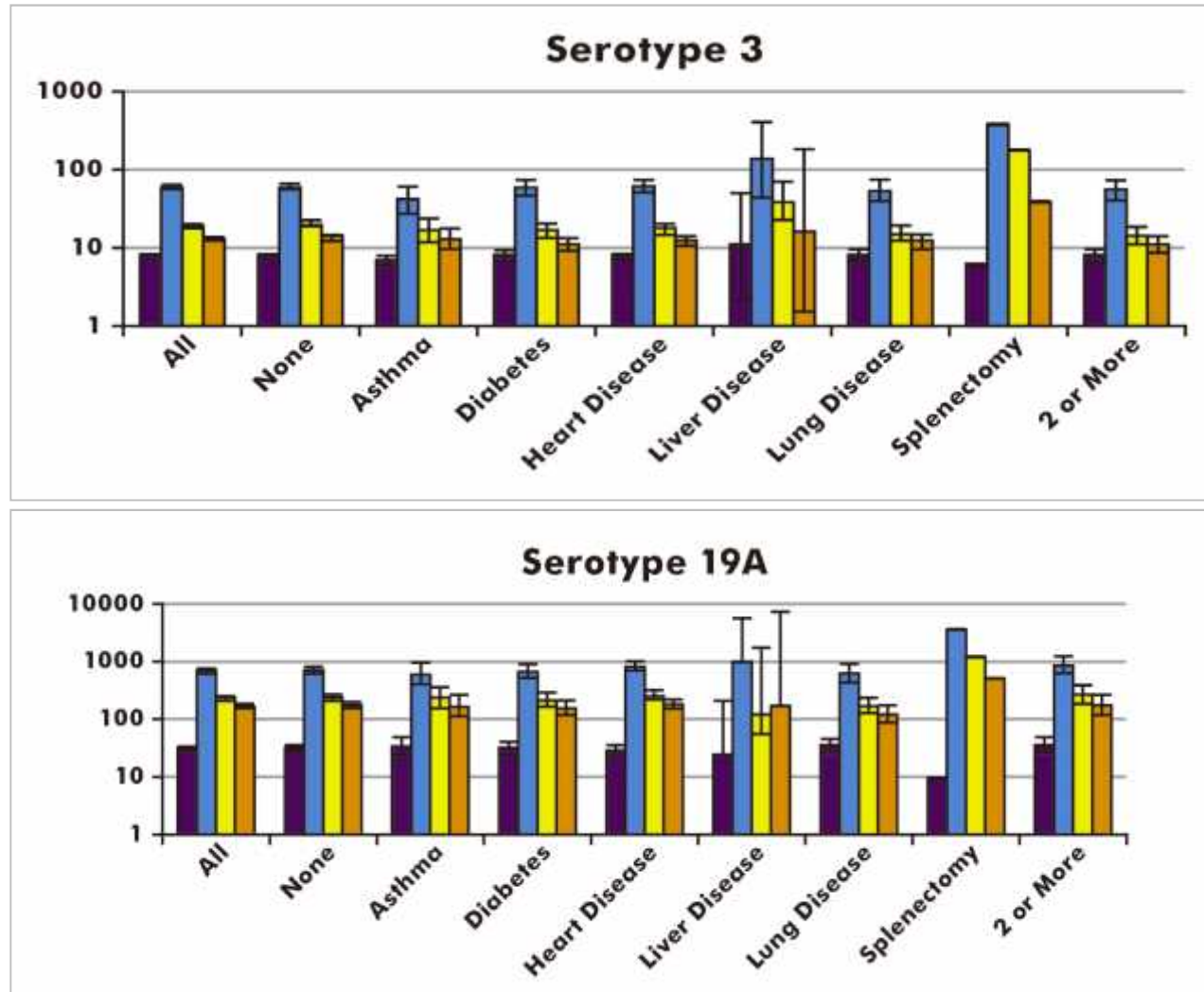
Reducción estadísticamente significativa en el primer episodio de NAC neumocócica por ST vacunal con PCV13¹

Globalmente, el perfil de seguridad fue consistente con los datos de estudios previos en adultos¹

PCV13, n = 42,240; Placebo, n = 42,256.
NAC, Neumonía adquirida en la comunidad; ENI, Enfermedad neumocócica invasora;
Creado a partir de: 1. Bonten MJM, et al. N Engl J Med 2015;372:1114–25.

Inmunogenicidad de PCV13 en adultos inmunocompetentes con enfermedades subyacentes

GMT OPA por serotipo según enfermedad de base (m0, m1, m12, m24)



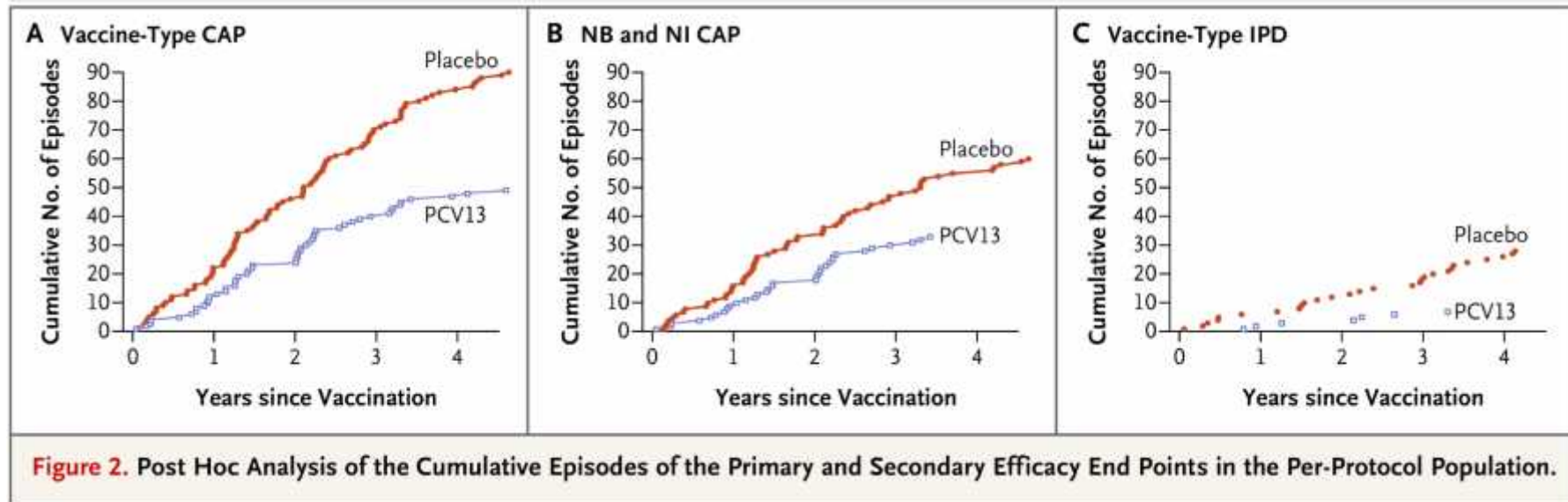
Webber C. et al. P0934. Presented at the 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID); April 25–28, 2015; Copenhagen, Denmark

Persistencia de la protección demostrada hasta al menos 4 años de seguimiento

1^{er} episodio NAC STV

1^{er} episodio NAC NB/NI STV

1^{er} episodio ENI STV



“La base inmunológica para la persistencia de la eficacia puede reflejar tanto la calidad como la cantidad de la respuesta inmune generada, así como el establecimiento de la memoria inmune producida por PCV13”

Bonten MJM, et al. N Eng J Med 2015;372:1114-25

22 January 2015
EMA/CHMP/39942/2015
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Summary of opinion¹ (post authorisation)

Prevenar 13
pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine

On 22 January 2015, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion recommending a variation to the terms of the marketing authorisation for the medicinal product Prevenar 13. The marketing authorisation holder for this medicinal product is Pfizer Limited. They may request a re-examination of the CHMP opinion, provided that they notify the European Medicines Agency in writing of their intention within 15 days of receipt of the opinion.

The CHMP adopted a change to an indication as follows²:

Active immunisation for the prevention of invasive disease, pneumonia and acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* in infants, children and adolescents from 6 weeks to 17 years of age.

Active immunisation for the prevention of invasive disease **and pneumonia** caused by *Streptococcus pneumoniae* in adults ≥ 18 years of age and the elderly.

See sections 4.4 and 5.1.

The use of Prevenar 13 should be determined on the basis of official recommendations taking into consideration the risk of invasive disease **and pneumonia** in different age groups, underlying comorbidities as well as the variability of serotype epidemiology in different geographical areas.¹

See sections 4.4 and 5.1 for information on protection against specific pneumococcal serotypes.

¹ Summaries of positive opinion within 44 days (Type II variation)
² The text as last registered

30 Churchill Place • Canary Wharf • London E14 4EU, UK
Telephone: +44 (0)20 3686 5855 Fax: +44 (0)20 3686 5855
Send a question via our website www.ema.europa.eu/contact

© European Medicines Agency, 2015. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

22 Enero 2015: El CHMP recomienda la ampliación de la indicación de PCV13 para neumonía en adultos¹

3 Marzo 2015: la EMA aprueba la ampliación de la indicación de PCV13 para la neumonía en adultos²

Active immunisation for the prevention of invasive disease **and pneumonia** caused by *Streptococcus pneumoniae* in adults ≥ 18 years of age and the elderly.

See sections 4.4 and 5.1 for information on protection against specific pneumococcal serotypes.

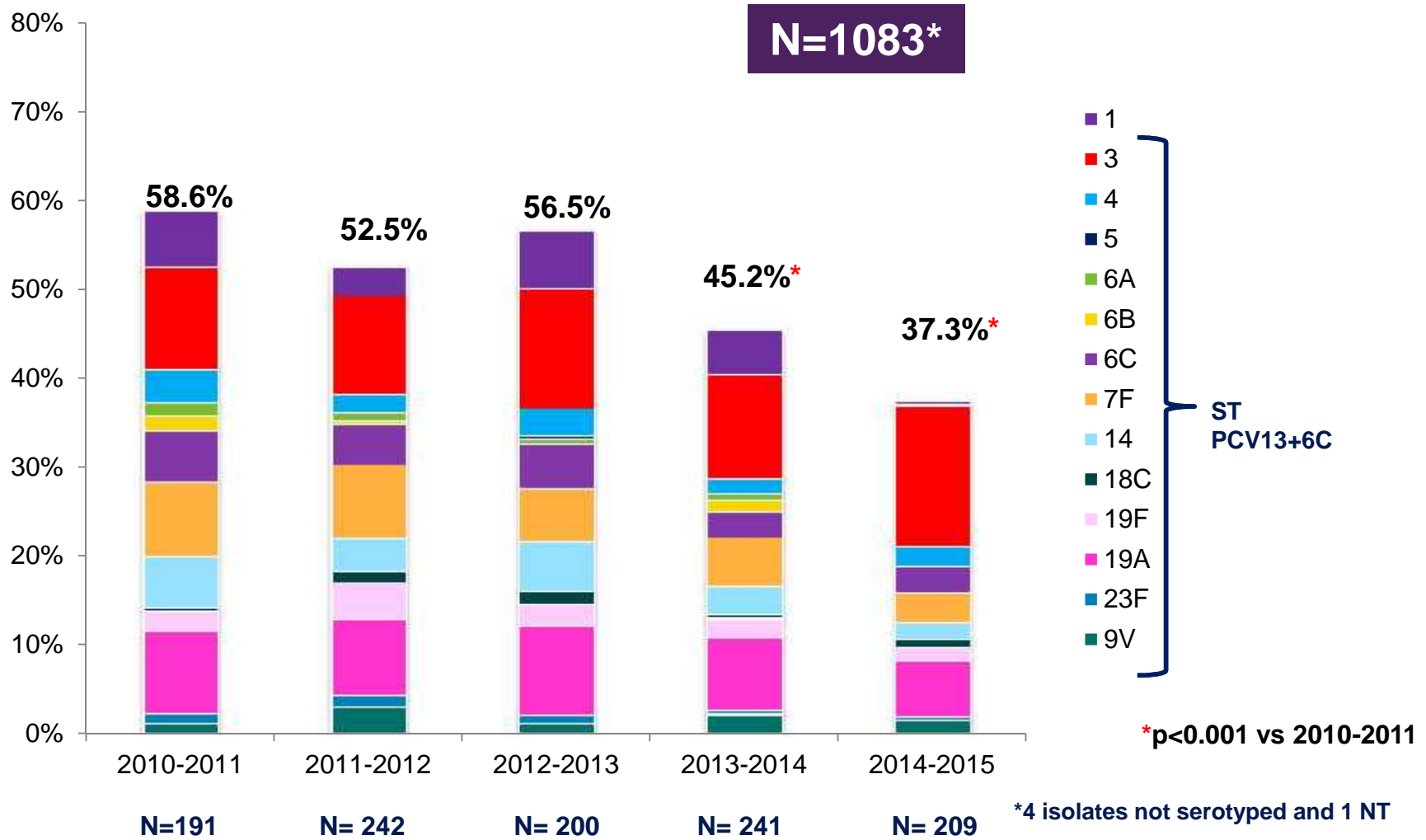
The use of Prevenar 13 should be determined on the basis of official recommendations taking into consideration the risk of invasive disease **and pneumonia** in different age groups, underlying comorbidities as well as the variability of serotype epidemiology in different geographical areas.¹

PCV13 Ficha técnica. Las indicaciones de neumonía, la de 6 a 17 años y de 18 a 49 años están pendientes de la resolución del proceso de Precio y Reembolso en España.

1. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/001104/WC500180913.pdf
2. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf

¿Cuál es el valor de los serotipos incluidos en PCV13 respecto a la enfermedad neumocócica actual del adulto en España?

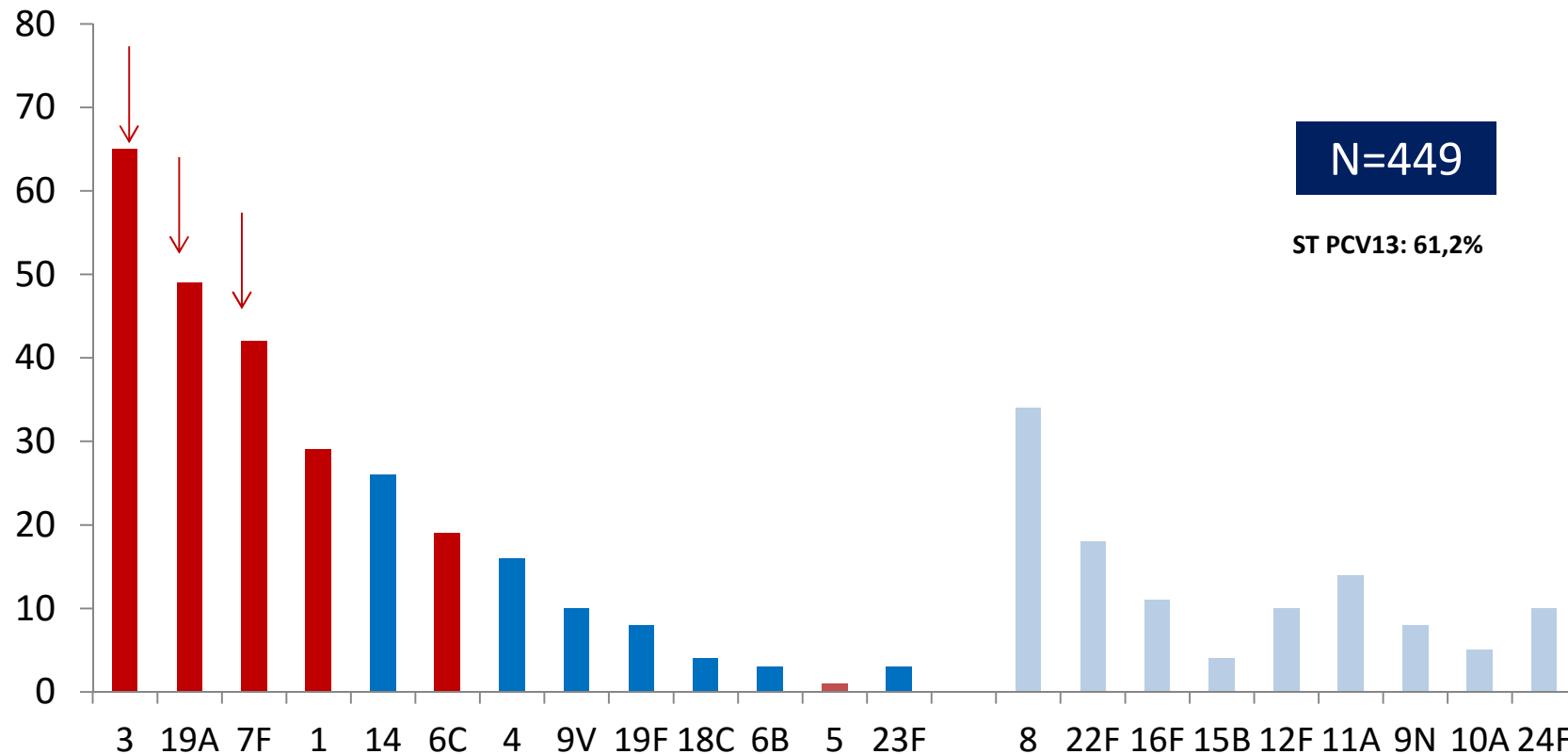
1 de cada 3 casos de ENI en adultos 18 años son hoy por serotipos incluidos en PCV13 en España



Fenoll A, et al. ECCMID 2016

El 61% de los aislados en neumonía invasiva estarían cubiertos por PCV13 en España

Número de casos por serotipo de los aislados de *S. pneumoniae* en los casos de neumonía complicada y no complicada (70% del total de casos de ENI incluidos entre 2010 y 2013, total 637)



Estudio ODIN: “Estudio epidemiológico prospectivo de vigilancia hospitalaria de la ENI en adultos de 18 años en España”. 2010-2013.

Cilloniz C, et al. E-Poster Abstract nº 1677. Presented at ERS. Munich, Sept 2014
http://erj.ersjournals.com.proxy1.athensams.net/content/44/Suppl_58/P1051.short

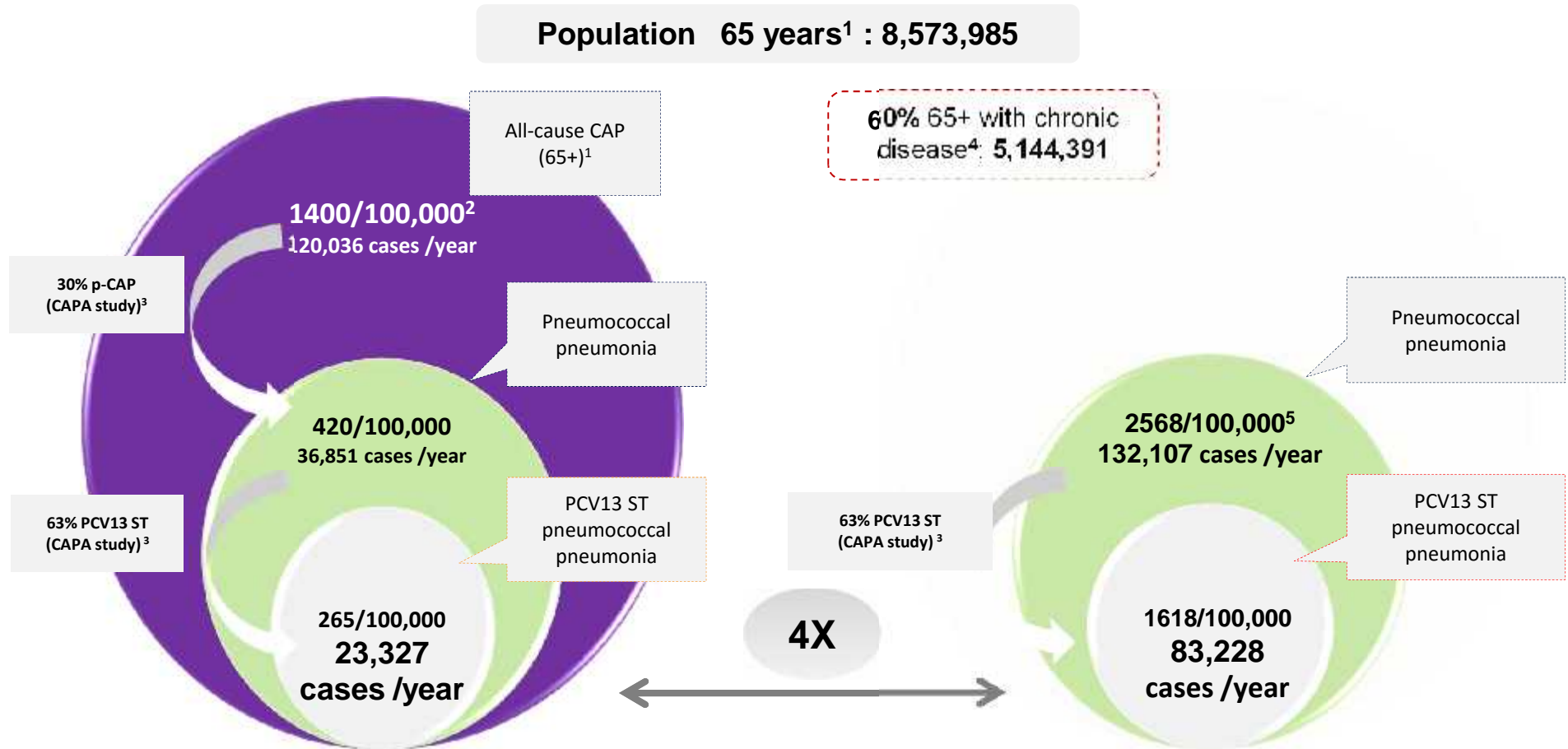
6 de cada 10 neumonías neumocócicas hospitalizadas son por serotipos PCV13 en España

	Nov 2011-Nov 2012	Nov 2012- Nov 2013	Nov 2013-Nov 2014	Total	p-value
Disease	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
CAP, any cause	N=431	N=434	N=393	N=1258	
PCV13 serotypes	77 (17.9)	85 (19.6)	59 (15.0)	221 (17.6)	0.217
PCV7 serotypes	13 (3.0)	18 (4.1)	13 (3.3)	44 (3.5)	0.649
Most prevalent serotypes	3 (25; 5.8%) 1 (13; 3.0%) 7F (11; 2.6%) 19A (8; 1.9%)	3 (32; 7.4%) 1 (12; 2.8%) 19A (12; 2.8%) 7F (10; 2.3%)	3 (23 (5.9%) 7F (9; 2.3%) 1 (6; 1.5%) 19A (6; 1.5%)	3 (80; 6.4%) 1 (31; 2.5%) 7F (30; 2.4%) 19A (26; 2.1%)	0.896
CAP due to <i>S. pneumoniae</i>	114 (26.5)	143 (32.9)	111(28.2)	368 (29.3)	0.097
PCV13 serotypes	77 (67.5)	85(59.4)	59(53.2)	221(60.1)	0.085
PCV7 serotypes	13(11.4)	18(12.6)	13(11.7)	44(12.0)	0.954
Invasive CAP¹	19 (16.7)	31 (21.7)	15 (13.5)	65 (17.7)	0.225
PCV13 serotypes	13 (72.2)	25 (83.3)	9 (60.0)	47 (74.6)	0.309
PCV7 serotypes	0 (0.0)	6 (20.0)	0 (0.0)	6 (9.5)	0.008
Non-invasive CAP²	95 (83.3)	112 (78.3)	96 (86.5)	303 (82.3)	0.225
PCV13 serotypes	64 (67,4)	60 (53.6)	50 (52.1)	174 (57.4)	0.057
PCV7 serotypes	13 (13.7)	12 (10.7)	13 (13.5)	38 (12.5)	0.759

¹Isolate of *S. pneumoniae* in blood and or pleural fluid. Among 65 cases identified, 2 isolates not serotyped. ²Confirmed pneumococcal CAP (by UAD or BinaxNow) for which blood or pleural fluid culture result was negative

España PP et al. Abstract submitted to ISPPD 23016

Estimación de casos de neumonía evitables con PCV13 en adultos mayores de 65 años

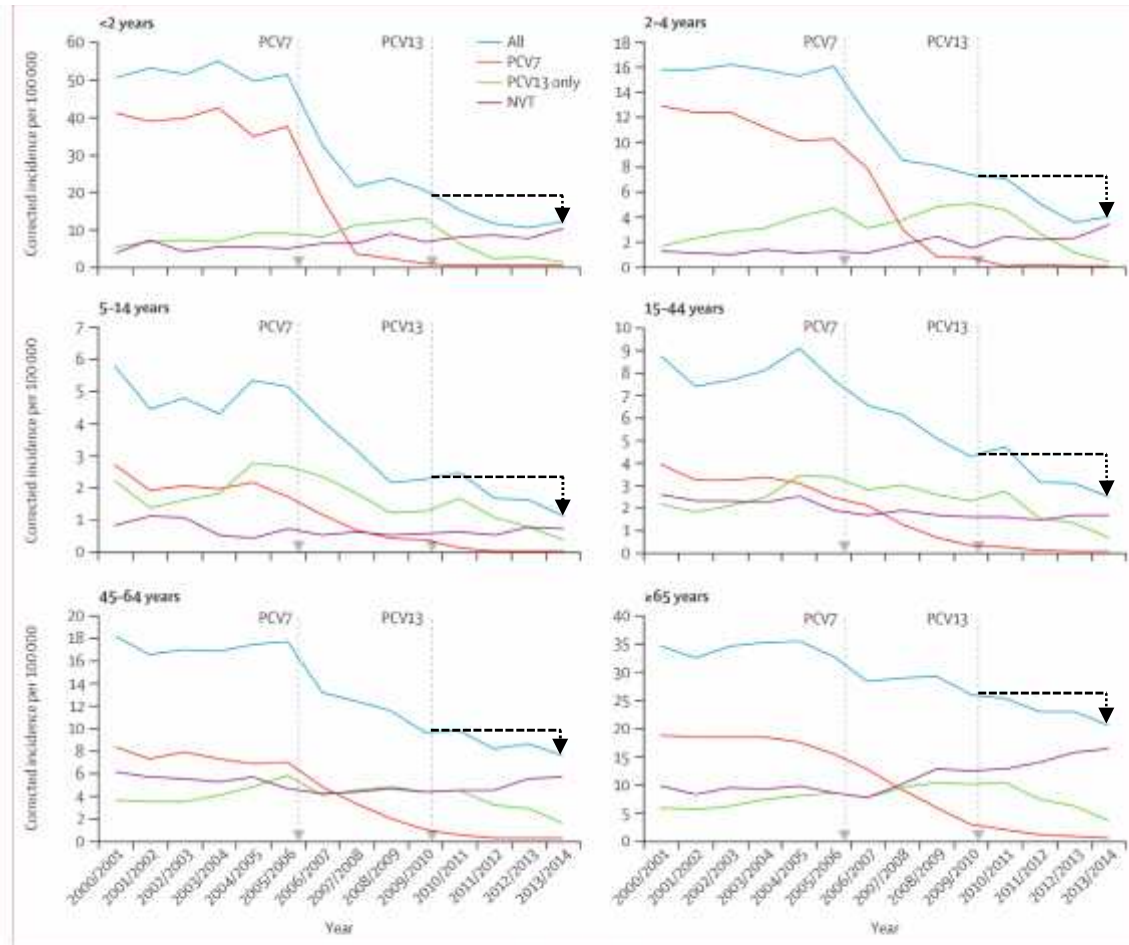


1. Population as of Jan 1st 2015 Instituto Nacional de Estadística (www.ine.es)
 2. Vila-Corcoles A, et al. Respir Med. 2009;103:309-316.
 3. Menéndez R, et al. ERJ September 1, 2014 vol. 44 no. Suppl 58 P1810

4. Personas con historia activa en Atención Primaria, según edad y sexo. Comunidad de Madrid. 2013. http://www.informesdesalud.sanidadmadrid.org/informe.aspx?Informe=Tabla_2_06&Alto=700
 5. Gil de Miguel A. et al. Abstract 853513 Presentado en ERS International Congress 2015. Amsterdam, Netherlands, 26-30 September 2015

¿Se justifica la vacunación con PCV13 de los adultos tras la inclusión de la vacuna en calendario y con ello de la inducción de la inmunidad indirecta?

Impacto neto de de PCV13 en la ENI por todos los serotipos. Todos los grupos de edad – Reino Unido

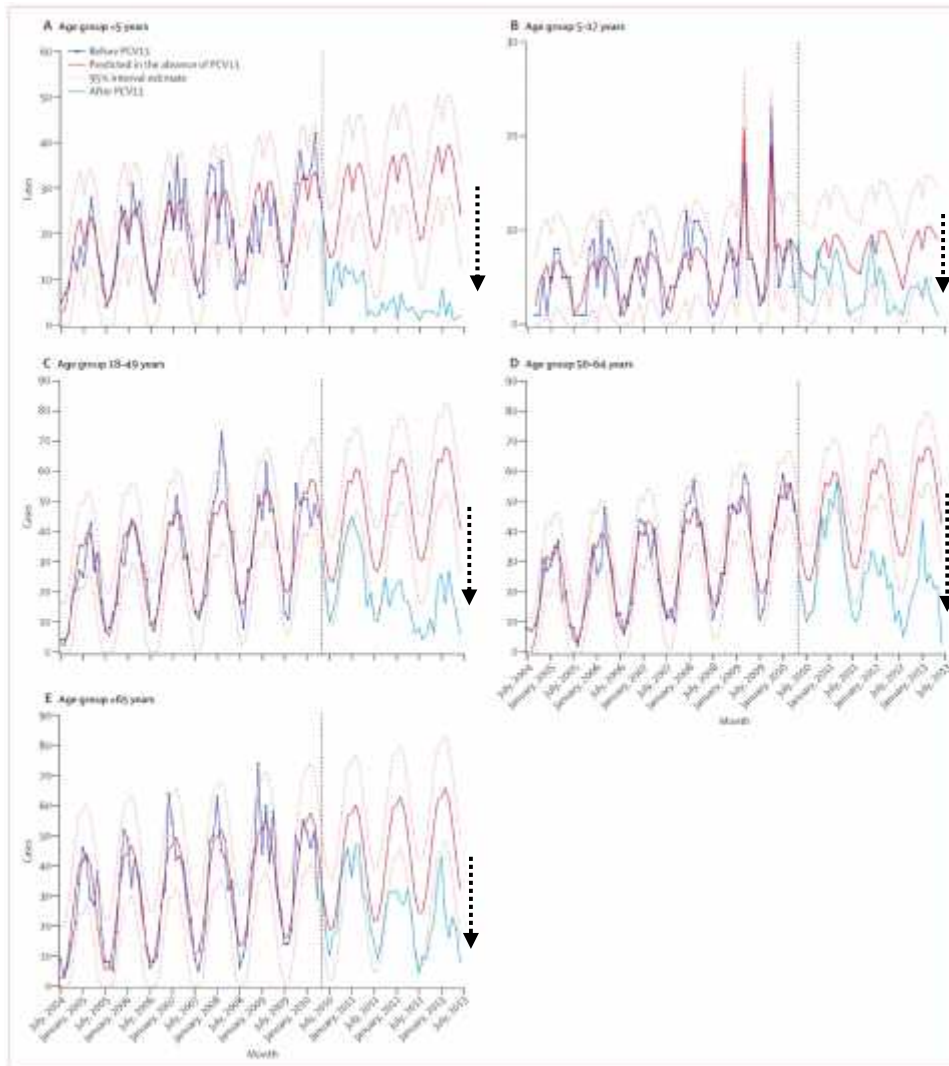


Edad	Impacto PCV13	p / IC95%
<2 años	46%	IC = 31,58
2-4 años	48%	IC = 26,63
5-14 años	49%	IC = 36,65
45-65 años	28%	IC = 20,35
>65 años	25%	IC = 19,31
>0 años	32%	IC = 28,36

Figure 1: Corrected* invasive pneumococcal disease incidence from epidemiological year 2000/01 to 2013/14, by serotype grouping and age. PCV7=seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. PCV13=13-valent pneumococcal conjugate vaccine. NVT=non-vaccine type. *Corrected for proportion of samples serotyped, missing age, and for the trend in total invasive pneumococcal disease up to 2009/10 (after which no trend correction was applied).

Waight, Lancet Infect Dis 2015.

Impacto de PCV13 en la ENI por los 5 serotipos adicionales. Todos los grupos de edad – Estados Unidos



Edad	Impacto PCV13	p / IC95%
<5 años	93%	IC = 91,94
5–17 años	75%	IC = 67,80
18–49 años	72%	IC = 69,75
50–64 años	62%	IC = 59,65
>65 años	58%	IC = 52,64

Moore MR, et al. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:301-9.

En USA, el 25% de las neumonías neumocócicas en el adulto son debidas a serotipos PCV7, 10 - 12 años después de su inclusión en calendario

Prevenar 13* serotypes†	N (%)
Prevenar	21 (25.0)
4	1 (1.2)
6B	1 (1.2)
9V	4 (4.8)
14	6 (7.1)
18C	5 (6.0)
23F	4 (4.8)
Additional Prevenar 13	63 (75.0)
1	1 (1.2)
3	12 (14.3)
5	12 (14.3)
6A/C	7 (8.3)
7F/A	13 (15.5)
19A	18 (21.4)

10–12 años después de PCV7 en calendario en USA

- 11% de todas las neumonías son debidas a serotipos PCV13
 - 78/708 Prevenar 13 UAD-positive
- 3% de todas las neumonías son debidas a serotipos PCV7
 - 21/708 Prevenar UAD-positive

†Detection by the UAD assay. CAP=community-acquired pneumonia; UAD=urinary antigen detection.

1. Sherwin RL, et al. *J Infect Dis.* 2013;208:1813-1820.

No demostración de impacto neto tras la vacunación con PCV10 en Brasil en población mayor de 2 años, 2008-13.

Observed (black and red) and predicted (blue) bimonthly rates of IPD by age group. Brazil, 2008 to 2013.
 Sistema Nacional de Vigilancia de Enfermedades de Declaración (SINAN) y Centro Nacional de Vigilancia

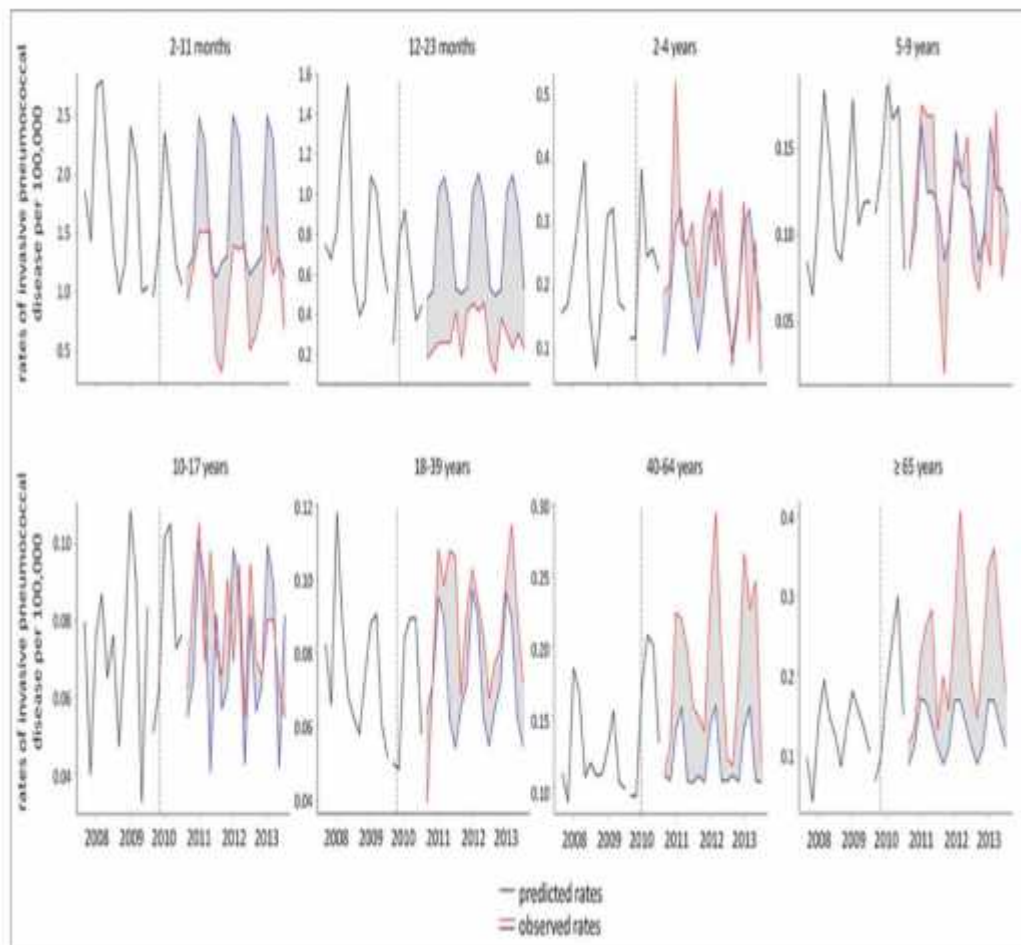


Table 2. PCV-10 vaccination impact on invasive pneumococcal disease: time-series analysis, by age group. Brazil, 2008 to 2013.

Age group	Observed rates	Predicted rates	% of change	95% CI	p-value
2-23 m	11.7	20.9	-44.2	-72.5; -15.8	0.000
2-11 m	19.1	29.2	-34.7	-58.9; -10.4	0.002
12-23 m	5.4	13.8	-61.1	-82.7; -39.6	0.000
2-4 yrs	4.4	3.9	+14.7	-85.7; 115.1	0.347
5-9 yrs	2.1	2.2	-4.7	-66.0; 56.7	0.660
10-17 yrs	1.4	1.3	+6.2	-72.9; 85.2	0.465
18-39 yrs	1.6	1.3	+18.9	1.1; 36.7	0.018
40-64 yrs	3.3	2.2	+52.5	24.8; 80.3	0.000
≥ 65 yrs	4.2	2.3	+79.3	62.1; 96.5	0.000

Andrade A, Human Vaccines & Immunotherapeutics 2016

Evolución de las tasas globales de enfermedad. España 2010-2014



Enfermedad Neumocócica Invasora. Datos del LNR-CNM. Casos y tasas por 100. 000 hab. por grupo de edad.
Razón tasas incidencia (RT) (2014 versus 2010) e intervalos de confianza al 95%. España 2010-2014

Grupos de edad	Año 2010		Año 2011		Año 2012		Año 2013		Año 2014		RT 2014 vs 2010	IC 95%
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas		
Total casos												
<1	126	25,60	85	17,46	81	17,10	73	16,41	73	17,35	0,70	0,52; 0,94
1 a 4	287	14,16	253	12,49	191	9,53	159	8,15	141	7,57	0,57	0,46; 0,70
5 a 19	111	1,65	117	1,72	90	1,31	81	1,18	66	0,95	0,58	0,42; 0,79
20 a 49	505	2,38	479	2,28	485	2,34	431	2,12	345	1,73	0,87	0,76; 1,01
50 a 64	451	5,55	532	6,41	513	6,06	460	5,35	459	5,22	0,94	0,82; 1, 01
65 +	1045	13,13	1064	13,11	1143	13,87	1094	13,02	1049	12,33	0,85	0,78; 0,93
Total	2525	5,42	2530	5,41	2503	5,35	2298	4,93	2133	4,59	0,85	0,80; 0,90

Vacunación de grupos de riesgo: Tasas inferiores a lo deseado

Table 3 **Adjusted odds ratios of having received pneumococcal vaccination ever in life among patients with COPD**

Variable	Categories	OR	CI 95%
Sex	Male	1	–
	Female	1.19	1.04–1.35
Age groups	40–49 years	1	–
	50–64 years	1.78	1.21–2.61
	65–74 years	2.69	1.84–3.95
	≥75 years	3.44	2.32–5.11
Size of town or city	> 100,000 inhabitants	1	–
	10,000–100,000 inhabitants	1.29	1.12–1.49
	< 10,000 inhabitants	1.41	1.23–1.61
Severity	Mild	1	–
	Moderate	1.13	1–1.29
	Severe	1.56	1.29–1.89
Duration of COPD	< 5 years	1	–
	5–9 years	1.28	1.08–1.51
	10–14 years	1.46	1.23–1.73
	≥15 years	1.45	1.21–1.74
Influenza vaccination	No	1	–
	Yes	7.5	5.36–10.5

Tasa de vacunación aumenta con la edad¹

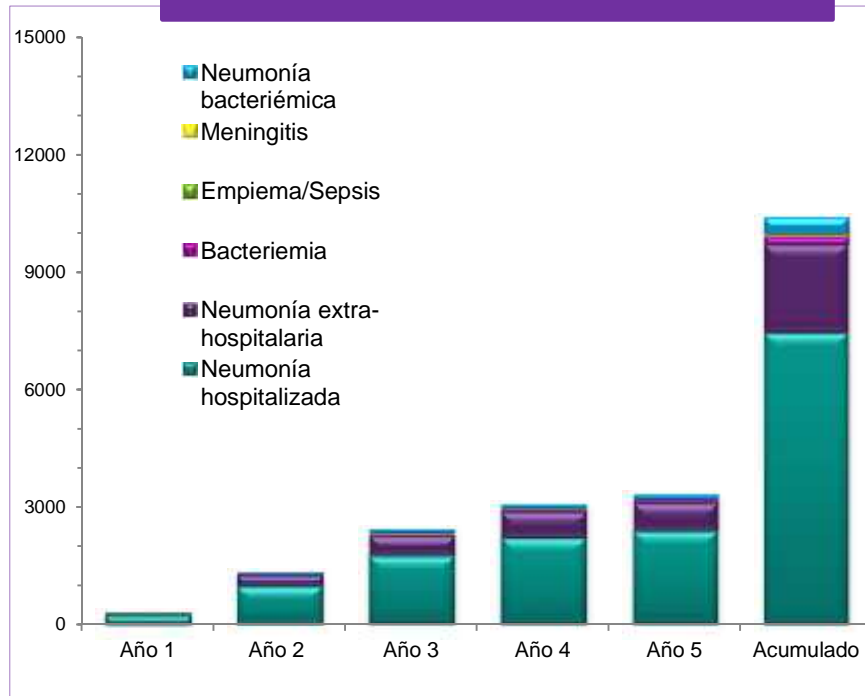
Coberturas de vacunación en población > 60 años superiores a grupos de riesgo de menor edad incluso teniendo los jóvenes más comorbilidades con indicación de vacunación²

Ariñez-Fernandez MC, et al. Hum Vaccin. 2006 May-Jun;2(3):99-104.
Carreño-Ibáñez LV, et al. Int J Tuberc Lung Dis. 2015 Jun;19(6):735-41.

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

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

Número total de casos evitados por año



Ahorros totales descontados por año (€)



10360 casos evitados, 699 muertes evitadas y 14736 años de vida ganados

Lorente R, et al. Rev Esp Salud Pública. Vol. 90: 13 de enero de 2016.

PCV13 ofrece una alternativa para la vacunación por edad del adulto, en base a:

- La necesidad médica relativa a la enfermedad neumocócica en el adulto no cubierta
- La eficacia y seguridad demostrada en la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva y neumonía en población adulta de 65 años o mayores
- El mayor impacto en términos de salud pública de las políticas de vacunación por edad frente a las estrategias de vacunación por grupos de riesgo.
- La vacunación de una cohorte con PCV13 resulta eficiente para el sistema español en base a los casos evitados.

Ready
for **Life**