



Informe Público de Evaluación de Tecnologías Sanitarias IPE 2012/69

Madrid, diciembre de 2012

EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LA INTRODUCCIÓN DE LA VACUNA CONTRA EL VPH EN ESPAÑA PARA LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)

Instituto de Salud Carlos III

Ministerio de Economía y Competitividad

Avda. Monforte de Lemos, 5 – Pabellón 4

28029 - MADRID (ESPAÑA)

Tel.: 91 822 20 05

Fax: 91 387 78 41

Catálogo general de publicaciones oficiales:

http://www.mpt.gob.es/es/publicaciones/catalogo_general.html

Para obtener este informe de forma gratuita en internet (formato pdf):

<http://publicaciones.isciii.es/unit.jsp?unitId=aets>



Reconocimiento - NoComercial - CompartirIgual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original.

EDITA: AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Economía y Competitividad

N.I.P.O. en línea: 725-12-053-X

N.I.P.O. libro electrónico: 725-12-054-5

Imprime: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado.
Avda. de Manoteras, 54. 28050 – MADRID.

Este documento es un Informe Técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III.

Este trabajo es resultado de la ayuda concedida por el Fondo de Investigación Sanitaria al Proyecto FIS 08/90639.

Autores

Marina Itziar Casado Buesa
Laura García Hernández
Jesús González Enríquez
Iñaki Imaz Iglesia
Beltrán Rubio González
Paul Zegarra Salas

Edición, maquetación y difusión

Antonio Hernández Torres

Director de la AETS

Antonio Sarría Santamera

Para citar este informe

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III

Casado Buesa MI, García Hernández L, González Enríquez J, Imaz Iglesia I, Rubio González B, Zegarra Salas P. "Evaluación económica de la introducción de la vacuna contra el VPH en España para la prevención del cáncer de cuello uterino". IPE 2012/69. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid. 2012.

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia.

ÍNDICE

RESUMEN	6
INATHA STRUCTURED SUMMARY	9
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS USADOS EN ESTE INFORME.....	13
I. MODELOS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LA VACUNACIÓN CONTRA EL VPH PARA LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CÉRVIX UTERINO	14
I.1 Introducción y antecedentes	14
1.1 Infección por VPH. VPH y potencial oncogénico	14
1.2 Mecanismo de carcinogénesis en el cáncer de cérvix	16
1.3 Epidemiología del cáncer de cérvix	18
1.4 Cribado del cáncer de cérvix uterino.....	20
1.5 Vacunas disponibles contra el VPH.....	21
1.6 Situación de la vacunación en países europeos	24
1.7 Situación regulatoria y de uso de las vacunas en España	24
1.8 Pertinencia del análisis coste-efectividad de la vacunación frente al VPH.....	25
I.2 Objetivos	25
I.3 Métodos	25
3.1 Estrategia de búsqueda bibliográfica	25
3.2 Selección de estudios	26
3.3 Extracción de datos	26
3.4 Análisis crítico y valoración de calidad	27
I.4 Descripción de resultados	27
4.1 Análisis individual de los modelos de evaluación económica.	28
4.2 Análisis comparativo de los modelos de evaluación económica. ...	43
I.5 Discusión.....	49
5.1 Discusión del coste efectividad en relación con los supuestos de los modelos.	49
5.2 Discusión en relación a la efectividad de la vacuna	51
5.3 Discusión de otros posibles factores que inciden en el coste-efectividad.	52
5.4 Limitaciones del estudio	53
I.6 Conclusiones	54

II. EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LA VACUNACIÓN CONTRA EL VPH PARA LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CÉRVIX UTERINO EN ESPAÑA	55
II.1 Justificación.....	55
II.2 Objetivos del estudio.....	56
II.3 Métodos.....	57
3.1 Diseño del modelo.....	57
3.2 Asunciones generales y definición del modelo base.....	59
3.3 Selección de variables y valores de entrada en el modelo.....	60
3.4 Otros valores y asunciones del modelo	62
II.4 Resultados	63
4.1 Caso base.....	63
4.2 Análisis de sensibilidad probabilístico	65
II.5 Discusión	67
II.6 Conclusiones	71
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72
ANEXOS.....	76
ANEXO I: Estrategia de búsqueda bibliográfica	76
ANEXO II: Instrumento para la evaluación de la calidad de los análisis económicos en evaluación de tecnologías sanitarias	80

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Desde la aprobación de dos vacunas contra la infección por dos de los principales tipos de virus del papiloma humano (VPH) oncogénicos asociados a cáncer de cérvix uterino, numerosos países de nuestro entorno han adoptado decisiones sobre la implementación de estrategias de vacunación. Se han utilizado modelos de evaluación económica de estas vacunas como información de apoyo en la decisión sobre la cobertura pública de esta intervención.

OBJETIVOS

Se propone revisar y analizar de forma crítica los modelos publicados propuestos para la evaluación económica de la vacunación frente al VPH con vacuna tetravalente (tipos 16, 18, 6, 11) o bivalente (tipos 16, 18), en niñas de 11-14 años, en comparación con la situación de cribado y manejo de lesiones del cérvix uterino sin vacunación. Se realiza una descripción, categorización y análisis de estos estudios, valorando el contexto de su uso y señalando las limitaciones de estos modelos.

Se propone a la vez la realización de una evaluación económica de la introducción de un programa público de vacunación frente al VPH con vacuna tetravalente (3 dosis más recuerdo) en una cohorte de niñas de 11 años en España, en comparación con la situación actual de cribado y manejo de lesiones del cuello uterino sin vacunación.

MÉTODOS

Búsqueda, identificación y recuperación de estudios de coste-efectividad y coste-utilidad en repertorios bibliográficos de biomedicina (MEDLINE-PUBMED; EMBASE), Cochrane Library, bases de evaluación de tecnologías y evaluación económica (HTA database, NHS-EED, DARE) en lengua inglesa, francesa o española en el periodo 2005-2010. Extracción de datos, aplicación de guías de análisis crítico de estudios de evaluación económica y de evaluación de la calidad. Identificación de tipo de modelos usados, clasificación y presentación en tablas comparativas y rangos de asunciones y de resultados.

Análisis crítico y selección de estudios y fuentes de información disponibles sobre variables relevantes en el impacto de la vacunación en nuestro entorno.

Desarrollo de un modelo económico de evaluación de la vacunación adaptado a nuestro contexto. Estimación de años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC) ganados con la vacunación. Obtención de las razones de coste-utilidad incremental de la vacunación VPH frente al comparador por AVAC ganado.

Se utiliza un modelo de Markov para la valoración de coste-utilidad de la vacunación VPH. Se fijan distintas asunciones sobre modelo de infección y transmisión de VPH, grados de eficacia de la vacuna y duración de la protección, cobertura y estabilidad del entorno de riesgo y manejo clínico de las lesiones y del cáncer de cuello uterino. Se utilizará un horizonte temporal del tiempo de vida y la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

Se realiza análisis de sensibilidad univariante y multivariante (probabilístico) para las variables determinantes de las medidas de coste-utilidad.

RESULTADOS

Se han obtenido 556 referencias de estudios económicos relacionados con intervenciones de control y prevención de la infección por el VPH y del cáncer de cérvix uterino, de los que finalmente se han seleccionado 24 de acuerdo con los objetivos planteados. Trece estudios utilizan modelos de Markov, nueve modelos dinámicos y uno un modelo mixto. Los estudios evalúan la vacuna tetravalente (15 estudios) o bivalente (10 estudios). La mayoría de los estudios asumen una eficacia de protección frente a VPH vacunales del 90-100%, duración de la protección de por vida y altas tasas de cobertura de los programas de vacunación (70-100%). La razón de coste-efectividad incremental (ICER) varía para los modelos Markov entre 5.945-40.298 euros / año de vida ganado (LYG), y en los modelos dinámicos varía entre 2.061-56.923 euros / LYG. El ratio de coste-utilidad incremental (ICUR) para los modelos Markov varía entre 6.493-53.500 euros / año de vida ajustado por calidad (QALY), y para los modelos dinámicos varía entre 1.971-26.139 euros / QALY.

En la evaluación realizada en el contexto español, con el modelo base se obtendría un ICUR (ratio coste utilidad incremental) de 34.775 euros por año de vida ajustado por calidad ganado adicionalmente gracias a la estrategia cribado más vacunación en relación a la estrategia previa de cribado exclusivamente. En el análisis de sensibilidad, los parámetros que llevaron el ICUR hasta valores inasumibles (por encima de 45.000 euros por cada año de vida ajustado por calidad adicional ganado tras la implantación de la nueva tecnología) fueron la eficacia de la vacuna frente al cáncer de cérvix, la duración de la eficacia y las tasas de descuento para costes y utilidades. En el análisis probabilístico, el valor medio del ICUR es de 34.845,57 euros por año de vida ajustado por calidad (DE 2.224; valor máximo 45.777; valor mínimo 28.084,5).

CONCLUSIONES

La mayor parte de estudios analizados concluyen que la introducción de la vacunación contra el VPH en niñas adolescentes es una estrategia coste-efectiva, en comparación con la práctica habitual de cribado desarrollada en cada uno de los países analizados.

El análisis de los estudios evidencia la existencia de importantes incertidumbres en la modelización de la historia natural de la enfermedad, tanto de la infección por VPH como del cáncer de cuello uterino como sobre la eficacia de la vacuna, la duración de la protección y posterior necesidad de dosis de recuerdo y sobre el grado de aceptación y coberturas alcanzadas. La efectividad real de las vacunas para reducir las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino es aún

desconocida. Se aprecian asimismo importantes variaciones en los contextos asistenciales y de cribado de cada uno de los sistemas de salud donde se han realizado estos estudios.

La estrategia de vacunación más cribado puede ser una opción coste-útil si se cumplen las asunciones y valores asignados a las variables en el caso base. Pero las incertidumbres presentes en este tipo de simulaciones y el desconocimiento actual sobre muchos de los parámetros más relevantes no se pueden obviar: desconocimiento de la efectividad real de prevención del Cáncer de Cérvix y de la duración de la protección, de los serotipos circulantes en un futuro próximo, cambios conductuales frente al riesgo tras la adquisición de la “falsa seguridad que puede otorgar la vacuna”, cambios en el cribado de cáncer de cérvix, invariabilidad de los parámetros en el modelo, evolución de la incidencia del cáncer de cuello uterino y de la eficacia diagnóstica y terapéutica en las próximas décadas. Junto con los resultados de estudios similares realizados en distintos contextos, la interpretación de estos resultados exige máxima prudencia a la hora de su traslado a las recomendaciones de salud pública.

Palabras clave:

Revisión; vacunas contra papilomavirus; neoplasias del cuello del útero; evaluación de tecnología biomédica; modelos matemáticos, evaluación económica, coste-utilidad, España.

INATHA STRUCTURED SUMMARY

Economic evaluation of the introduction of the hpv vaccine in spain to prevent cervical cancer

Authors: Casado-Buesa MI, García-Hernández L, González-Enríquez J, Imaz I, Rubio B, Zegarra P. **Agency:** Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Spanish Health Technology Assessment Agency); **Contact:** González-Enríquez J. **Date:** December 2012. **Pages:** 81 **References:** 71. **Price:** Free on-line versión. **Language:** Spanish. **English abstract:** Yes. **NIPO on line:** 72512053X **Technologies:** HPV vaccination. **MeSH keywords:** Review; papillomavirus vaccines, cervical neoplasia, technology assessment, modeling, economic evaluation, cost-utility, Spain.

Introduction: Since the approval of two vaccines against infection by two major types of human papillomavirus (HPV) associated with cervical cancer, many countries have made decisions on the implementation of vaccination strategies. Several models have been used for economic evaluation of these vaccines as supporting decision on public coverage.

Objectives: To review and analyze published models proposed for the economic evaluation of HPV vaccination with quadrivalent (types 16, 18, 6, 11) or bivalent (types 16, 18) vaccine in girls 11-14 year, compared with the situation of cervical cancer screening without vaccination.

Human Papilloma Virus (HPV) vaccination programmes started in Spain in 2008. Results of the published clinical trials and cost-effectiveness studies about HPV vaccination are not automatically transferable to our context. Many relevant aspects remain uncertain regarding the effectiveness and health impact of HPV vaccination. The objective is to evaluate the cost-utility of the introduction of the quadrivalent HPV (16, 18, 6, 11) vaccine combined with cervical cancer opportunistic screening compared to only opportunistic screening in Spain.

Methods: Search, identification and recovery of cost-effectiveness and cost-utility studies in biomedical bibliographic repertories (MEDLINE, PUBMED, EMBASE), Cochrane Library, databases on technology assessment and economic assessment (HTA database, NHS-EED, DARE) in English, French or Spanish language in the period 2005-2010. Data extraction, critical analysis of studies of economic evaluation and quality assessment was done.

A lifetime Markov analytical model was developed to calculate the cost per additional quality adjusted life-year (QALY) gained by the introduction of the vaccine combined with opportunistic screening compared to only opportunistic screening. The cohort members were 11 years old girls who receive three doses of vaccine at the beginning and a booster dose 10 years later. Coverage data show the real situation today. The perspective adopted was the Spanish National Health System. One-way and probabilistic sensitivity analysis were developed to manage uncertainty.

Results: 556 references related to economic studies of interventions on prevention of HPV infection and cervical cancer were obtained, of which 24 were finally selected according to the objectives. Thirteen studies used Markov models, nine dynamic models and one mixed model. Most studies assume a vaccine protection from 90-100%, a lifelong protection and high rates coverage of vaccination programs (70-100%). The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) varies for Markov models between 5945-40298 Markov euros / year of life gained (LYG), and for dynamic models varies between 2061-56923 euros / LYG. The ratio of incremental cost-utility (ICUR) for Markov models ranging from 6493 to 53500 euros / year of quality-adjusted life year (QALY), and for dynamic models ranging from 1971 to 26139 euros / QALY.

The economic assessment made in the Spanish context give an average ICUR of 34775 € per additional QALY gained with the option of vaccination plus screening versus only screening. Vaccine efficacy, duration of protection and discount rates for costs and utilities greatly affect ICUR results. In the probabilistic analysis, the mean ICUR is 34845,57 euros per year of quality-adjusted life (DE 2224; 45777 maximum value, 28084,5 minimum value).

Conclusions: Most of the studies reviewed conclude that the introduction of HPV vaccination in adolescent girls could be a cost-effective strategy compared to the usual practice of screening.

The analysis of the studies revealed the existence of significant uncertainties in modeling the natural history of the disease, the HPV infection and the cervical cancer, the vaccine effectiveness, the duration of protection and the acceptance and coverage achieved. The actual vaccine effectiveness in reducing incidence and mortality rates from cervical cancer is still unknown. It is also important to appreciate great variations in health care settings and screening of each health systems where these studies were carried out.

The vaccination and screening strategy may be considered as a cost-utility option if the assumptions and values assigned to the variables in the base case are actual. Uncertainties in the used models and current lack of data about relevant parameters should not be ignored: vaccine effectiveness for cervical cancer prevention, duration of protection, changes in cervical cancer screening programs, changes in cervical cancer incidence, diagnosis and therapeutic efficacy in the coming decades. Together with results of similar studies in different contexts, the interpretation of these results requires maximum caution when moving to public health recommendations.

Keywords: Review; papillomavirus vaccines, cervical neoplasia, technology assessment, modeling, economic evaluation, cost-utility, Spain.

LISTADO DE TABLAS

Tabla I.1.1	Clasificación epidemiológica de los tipos de VPH (virus del papiloma humano)	14
Tabla I.1.2	Cáncer atribuible a infección por el VPH en 2002.....	16
Tabla I.1.3	Prevalencia de VPH estimada a partir de un meta-análisis de 78 estudios con resultados normales en la citología, por regiones geográficas.....	19
Tabla I.1.4	Análisis de la eficacia de Gardasil frente a CIN2/3 relacionados con VPH.....	23
Tabla I.1.5	Eventos adversos.....	24
Tabla I.3.1	Extracción de datos	25
Tabla I.4.1	Características generales de los estudios. Detalles del país en el que está contextualizado el estudio, tipo de análisis económico que se realiza, perspectiva que adopta, tipo de resultados y tipo de costes que obtiene, tasa de descuento aplicada y horizonte temporal del análisis	45
Tabla I.4.2	Principales asunciones de la vacunación: cepas vacunales, eficacia, duración de la protección.....	46
Tabla I.4.3	Resultados evaluación económica. Tipo de modelo matemático utilizado, estrategia base, comparador, resultados del análisis incremental de los resultados.....	47
Tabla I.4.4	Actualización de los resultados de la evaluación económica de los estudios a valores de 2010 (modelos dinámicos)	48
Tabla I.4.5	Actualización de los resultados de la evaluación económica de los estudios a valores de 2010 (modelos Markov).....	48
Tabla I.4.6	Listado de verificación para la evaluación de la calidad de los análisis económicos en evaluación de tecnologías sanitarias.....	49
Tabla II.3.1	Estados de salud y posibles transiciones para el modelo	58
Tabla II.3.2	Resumen de los valores y asunciones del modelo base con sus respectivas fuentes.....	63
Tabla II.4.1	Resultados de coste-utilidad del caso base	63
Tabla II.4.2	Costes y utilidades para las dos estrategias, media, desviación estándar, valor máximo y valor mínimo.....	65
Tabla II.4.3	Tabla resumen de resultados de ICUR	66

LISTADO DE FIGURAS

Figura I.1.1	Odds ratios (ORs) específicas por tipo de VPH e intervalos de confianza (IC) del 95% para el cáncer de cérvix invasivo, ajustadas por país y grupo de edad.	15
Figura I.1.2	Fases implicadas en el desarrollo de la carcinogénesis cervical	16
Figura I.1.3	Factores implicados en la historia natural de la infección por VPH y cáncer de cérvix.....	17
Figura I.1.4	Tasa de incidencia global del cáncer de cérvix, estandarizada por edad, por 100.000.....	18
Figura I.1.5	Prevalencia específica de VPH entre mujeres con resultados normales en la citología, por edad	19
Figura II.3.1	Algoritmo representativo de los estados de salud y las transiciones propuestas en el modelo	57
Figura II.4.1	Coste medio por paciente a lo largo de todos los ciclos para cada trayectoria versus años de vida ganados con “salud excelente”	64
Figura II.4.2	Gráfico resumen de la variación del RCUI (ICUR) atendiendo a las variaciones en el rango de los parámetros incluidos en el análisis de sensibilidad uni-variable	64
Figura II.4.3	Coste incremental frente a utilidad incremental.....	66
Figura II.4.4	Curva de aceptabilidad de los valores de ICUR. Probabilidad de aceptación como coste-útil en función de la disponibilidad a pagar	67

LISTADO DE ACRÓNIMOS UTILIZADOS

Por orden alfabético

ACE	Análisis coste-efectividad
ACU	Análisis coste-utilidad
AETS	Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
AIS	Adenocarcinoma in situ
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVP	Años de vida perdidos
CCAA	Comunidades Autónomas
CCU	Cáncer de cuello uterino
CIN	Neoplasia intraepitelial cervical
ECDC	Centro Europeo de Control de Enfermedades
EMA	Agencia Europea del Medicamento
FDA	Autoridad Reguladora Norteamericana
HSIL	Lesión intraepitelial escamosa de alto grado
IARC	International Association Cancer Research
IC o CI	Intervalo de confianza
ICER	Razón de coste efectividad incremental
ICUR	Razón de coste utilidad incremental
IPC	Índice de precios al consumo
LSIL	Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado
LYG	Año de vida ganado (life year gained)
OR	Odds ratio
PP	Población susceptible per protocol
QALY	Año de vida ajustado por calidad (quality-adjusted life year)
RA	Riesgo acumulado
SNS	Sistema Nacional de Salud
TNM	Clasificación de tumores malignos
VHS	Virus Herpes Simplex
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VIN	Neoplasia vulvar intraepitelial
VLP	Partículas virus like
VPH o HPV	Virus del papiloma humano

I. MODELOS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LA VACUNACIÓN CONTRA EL VPH PARA LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CÉRVIX UTERINO

I.1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El virus del papiloma humano (VPH) ha sido identificado como causa necesaria para el desarrollo del cáncer de cérvix uterino (1). Esta neoplasia es la segunda más frecuente en las mujeres en el mundo (2) y constituye un grave problema de salud pública. En la mayoría de los países occidentales se vienen realizando programas de cribado oportunístico basados en la citología cervicovaginal. Recientemente han sido aprobadas dos vacunas contra los principales tipos de VPH oncogénicos más frecuentemente asociados al cáncer de cérvix uterino. En numerosos países se ha planteado la implementación de estrategias de vacunación contra la infección por VPH y se han utilizado modelos de evaluación económica de estas vacunas como información relevante en la decisión de la cobertura pública de esta intervención.

1.1 Infección por VPH. VPH y potencial oncogénico

Las partículas de VPH están formadas por DNA circular, envuelto por una cubierta proteica formada por dos moléculas, L1 y L2 (3). Pertenecen al género papillomavirus, familia papillomaviridae. Los estudios filogenéticos basados en las secuencias genómicas han identificado a los VPH como un grupo homogéneo en el que encontramos más de 100 tipos de VPH. De estos, 40 infectan el tracto genital (género P) y el resto son VPH cutáneos (género Q) responsables de la epidermodisplasia verruciforme cutánea (3).

Para determinar el potencial riesgo oncogénico de los distintos VPH ha sido necesario el desarrollo en las últimas décadas de relevantes estudios que han proporcionado evidencia epidemiológica firme sobre su implicación en la cadena causal del cáncer de cérvix uterino (4). Es importante establecer la patología predominante a la que se asocia cada tipo de VPH para poder establecer su nivel de riesgo oncogénico (5). Así, para los VPH genitales, se ha establecido el riesgo oncológico asociado a cada genotipo de VPH. Diferenciamos los VPH de riesgo alto establecido (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59) de riesgo alto probable y de riesgo bajo establecido, como indica la [Tabla 1.1](#) [adoptada de (4)].

Tabla 1.1.1. Clasificación epidemiológica de los tipos de VPH (virus del papiloma humano)

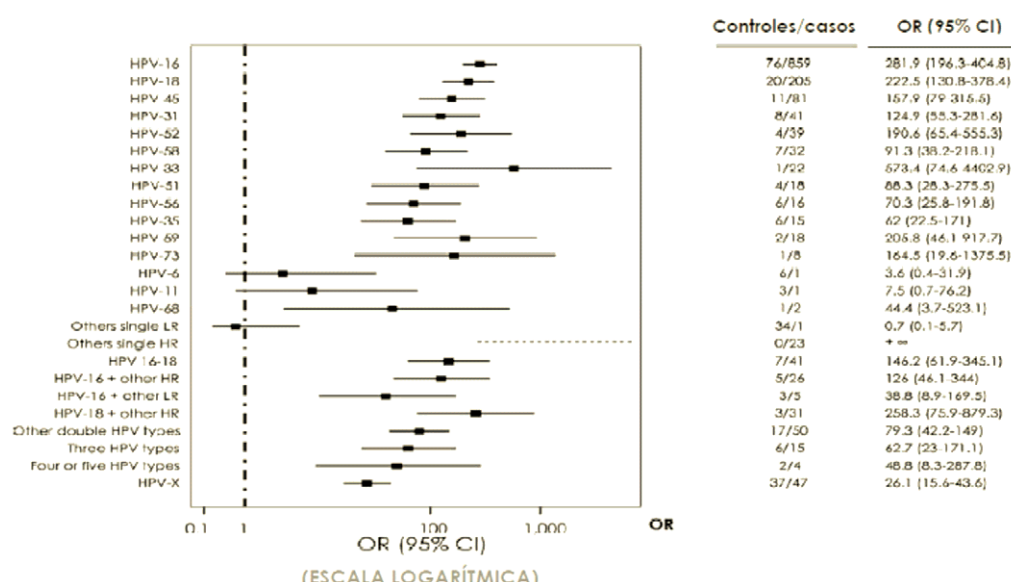
Grupo	Tipos del VPH
Riesgo alto establecido	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Riesgo alto probable	26, 53, 66, 68, 73, 82
Riesgo bajo establecido	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108

Adaptado de (4) Riesgo alto establecido o tipos oncogénicos: Tipos del VPH cuyas odds ratios (ORs) altas se basaron en 10 o más casos de cáncer de cérvix positivos para el tipo analizado. Riesgo alto probable o tipos oncogénicos: Tipos del VPH cuyas ORs altas se basaron en 9 o menos casos de cáncer de cérvix positivos para el tipo analizado. Riesgo bajo establecido: tipos del VPH con ORs moderadamente elevadas pero con el límite inferior de sus intervalos de confianza del 95% por debajo de 1 o aquellos tipos del VPH que solo se detectaron en las mujeres control y no en las mujeres con cáncer de cérvix.

El VPH es causa necesaria para la aparición de cáncer de cérvix (1). Sin embargo, los distintos tipos de VPH no se asocian de manera homogénea a este cáncer. Se ha obtenido la prevalencia de los tipos más frecuentes de VPH en los casos de cáncer de cérvix a través de los estudios de la IARC (International Association Cancer Research) (6) y de meta-análisis de estudios publicados (7), que evidencian que el 70% de todos los casos de cáncer de cérvix en la población mundial están causados por los tipos 16 y 18, y los 8 tipos de VPH más comunes (16,18, 33, 45, 31, 58, 52, 35) generan el 90% de los casos (7).

El mayor estudio de casos y controles realizado para evidenciar la carcinogenicidad de los distintos tipos de VPH es un análisis combinado de 11 estudios de casos y controles de cáncer de cérvix invasivo llevado a cabo por la IARC en 11 países, que incluyen unas 2.500 mujeres con cáncer de cérvix y 2.500 mujeres sin cáncer de cérvix (4). En la [Figura 1.1](#) se presenta la magnitud del riesgo de cáncer de cuello uterino asociada a la infección por 15 tipos de VPH oncogénicos. La magnitud oscila entre 3,6 para el VPH 6 y 573 para el VPH 33.

Figura 1.1.1 Odds ratios (ORs) específicas por tipo de VPH e intervalos de confianza (IC) del 95% para el cáncer de cérvix invasivo, ajustadas por país y grupo de edad. HR: alto riesgo; LR: bajo riesgo- (4)



Otras neoplasias asociadas al VPH son el cáncer de pene, vulva, vagina, ano, boca y orofaringe. El porcentaje de casos atribuibles al VPH en estos casos es variable según la neoplasia, como refleja la [Tabla 1.2](#) (2) (6). Conociendo el total de casos de cáncer de cualquier localización atribuibles al VPH podemos estimar la fracción atribuible poblacional (FAP), que nos indica la fracción de casos de cáncer que se podrían prevenir reduciendo la infección por VPH y la progresión de las lesiones cervicales asociadas.

Tabla I.1.2 Cáncer atribuible a infección por el VPH en 2002.(2) (6)

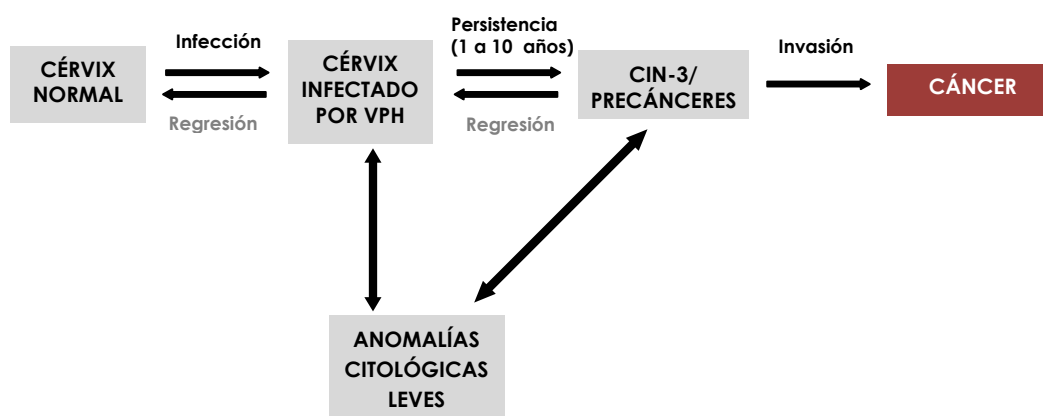
Localización	Nº total de cánceres	Atribuibles al VPH		De los cuales VPH 16 y/o 18	
		Total	(%)	Total	(%)
Cérvix	492.800	492.800	100	344.900	70
Pene	26.300	10.500	40	6.200	63
Vulva, vagina	40.000	16.000	40	121.800	80
Ano	30.400	27.300	90	25.100	92
Boca	274.300	8.200	3	7.800	95
Orofaringe	52.100	6.200	12	5.500	89
Todas las localizaciones	10.862.500	561.100	5,17	402.900	3,71

1.2 Mecanismo de carcinogénesis en el cáncer de cérvix

El tejido huésped natural del VPH son las células epiteliales en vías de diferenciación de tejido cutáneo o mucoso. En el cérvix uterino se encuentra una zona de metaplasia escamosa, que es la zona donde se produce el contacto y progresiva sustitución del epitelio columnar con el epitelio escamoso. Este fenómeno también lo encontramos en ano y amígdalas, zonas en las que también se produce carcinogénesis por VPH. Una vez el VPH se integra en la célula huésped puede activar la maquinaria celular de ésta en su propio beneficio.

Cuando se produce infección del cérvix por uno de los tipos carcinógenos de VPH, para que se produzca cáncer es necesario que se dé una persistencia del virus en el tiempo, y que haya una progresión clonal del epitelio infectado hasta las fases de pre cáncer y de cáncer invasivo (8). Las distintas fases de la carcinogénesis pueden observarse en la [Figura 1.2](#) (8).

Figura I.1.2 Fases implicadas en el desarrollo de la carcinogénesis cervical. (8)
VPH: virus del papiloma humano; CIN: neoplasia intraepitelial cervical



Aunque en el manejo clínico del cáncer es más útil el valorar la progresión a cáncer como un progreso desde neoplasia intraepitelial cervical grado 1 (CIN 1), CIN2, CIN3, adenocarcinoma in situ (AIS) y cáncer invasivo, desde el punto de vista de la investigación epidemiológica y preventiva podemos establecer un único proceso desde la infección por VPH hasta el cáncer de cérvix. Y es que más que el hecho de encontrar lesiones microscópicas, el encontrar DNA de un tipo determinado de

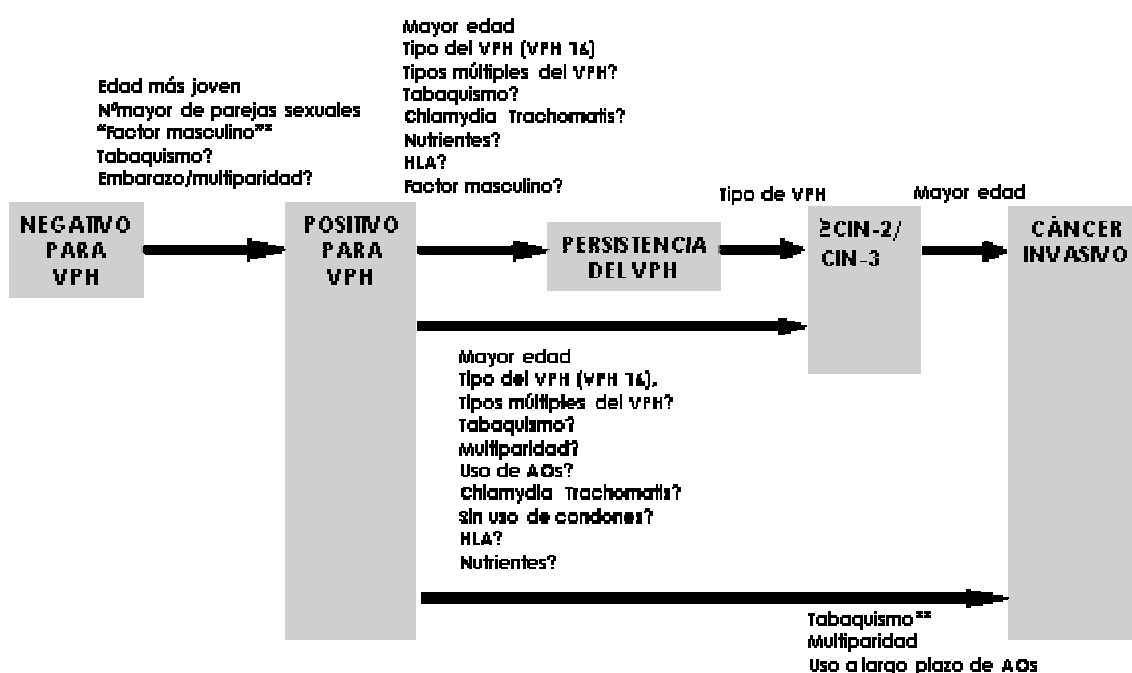
genotipo de VPH nos ayuda a predecir el pronóstico de dicha infección con mayor precisión (9) (Tabla 1.1).

Muchas de las infecciones por VPH tienden a remitir espontáneamente, y estudios recientes han calculado que desde la infección reciente hasta el desarrollo de CIN3 pasan entre 7 y 15 años. Es por eso que los primeros diagnósticos de CIN3 se producen a partir de los 25-30 años, que corresponden a infecciones en la juventud temprana (9).

El riesgo de CIN3 tras años de persistencia de la infección viral también varía según el tipo de virus. Para el VPH 16 se ha establecido un riesgo absoluto del 40% tras 5 años de persistencia viral. Muchos estudios están basados en variables subrogadas, y toman el CIN3 como situación de precáncer ya que a diferencia de la simple infección reciente por VPH, el diagnóstico de CIN3 constituye un riesgo establecido para el consecuente desarrollo de cáncer (8).

Se ha estudiado el papel que tienen distintos cofactores en las distintas fases de la historia natural del cáncer de cérvix. Así, hay hallazgos consistentes acerca de la relación con el tabaquismo, toma de anticonceptivos orales (ACO) a largo plazo, coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y alta paridad (8). Otros probables, como la coinfección por Virus del Herpes simple tipo 2 (VHS-2), infección por Chlamydia trachomatis, inmunosupresión y algunos factores de la dieta. El papel de estos cofactores se expresa en la Figura 1.3.

Figura I.1.3 Factores implicados en la historia natural de la infección por VPH y cáncer de cérvix. (8)



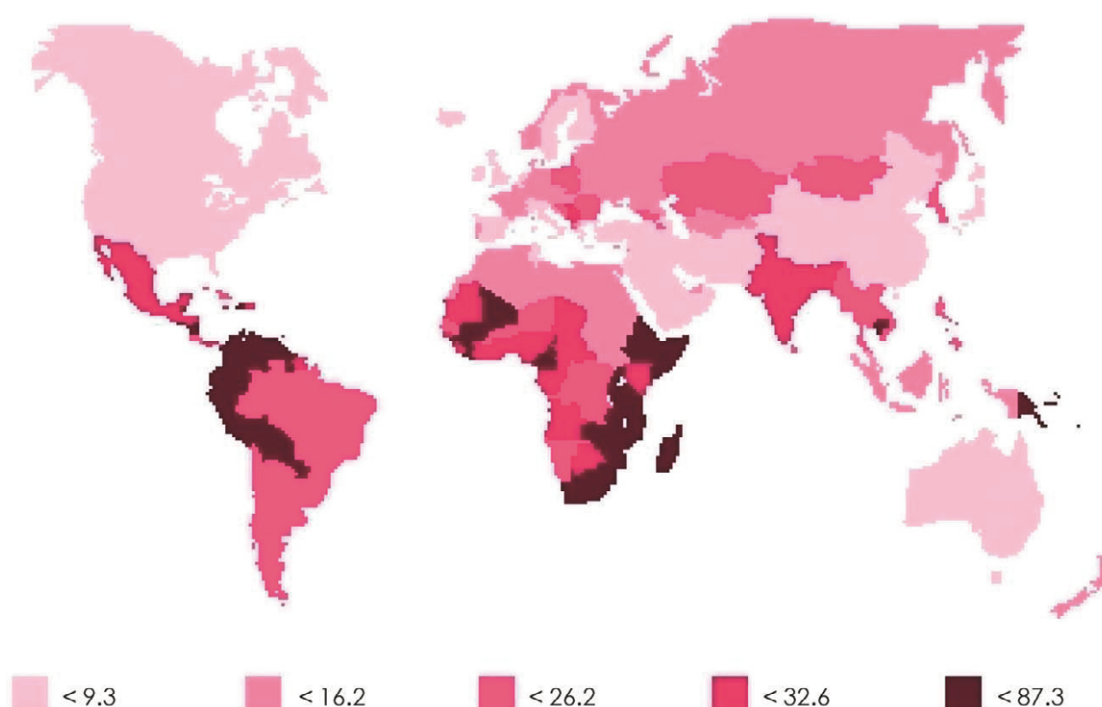
*sin circuncisión, mayor número de parejas sexuales, visitas a prostitutas, sin uso de condón

**datos de estudios de casos y controles

1.3 Epidemiología del cáncer de cérvix

El cáncer de cérvix uterino es la segunda causa mundial de cáncer en las mujeres, con una incidencia de 493.000 casos nuevos y 274.000 muertes al año (1) (2). El 85% de los casos se producen en los países en vías de desarrollo, para los que representa un 15% del total de casos de cáncer en mujeres, con un riesgo acumulado (RA) del 1,5%. Las tasas más altas se concentran en África Subsahariana, Melania, América Latina y el Caribe, Asia central y meridional y el Sudeste Asiático. Por la otra parte, en los países desarrollados el cáncer de cuello uterino representa el 3,6% de los cánceres en mujeres, con un RA de 0,8%. Las tasas más bajas se encuentran en Europa, USA y Japón (2). La distribución geográfica de las tasas de incidencia de cáncer de cérvix puede observarse en la [Figura 1.4](#). Las proyecciones temporales realizadas señalan que para el año 2020 habrá 0,7 millones de casos nuevos de cáncer de cérvix, y el 90% de estos se darán en países subdesarrollados (10).

Figura I.1.4 Tasa de incidencia global del cáncer de cérvix, estandarizada por edad, por 100.000 (1)



España presenta una tasa de incidencia de cáncer de cérvix de 7,1 por 100.000 mujeres, y una tasa de mortalidad de 3,1 por 100.000 mujeres. Estas cifras están entre las más bajas de Europa (11).

En cuanto al tipo de cáncer, la mayor parte de los casos corresponden al tipo epidermoide, siendo las tasas del adenocarcinoma algo más altas en países desarrollados, en los que el riesgo de cáncer cervical es menor. La citología cervical utilizada como prueba de cribado es menos sensible a la detección de adenocarcinoma (10).

La relación entre mortalidad e incidencia de cáncer global es del 55%. Las tasas de supervivencia a 5 años son altas, llegando al 73% en países como USA (12) pero en países subdesarrollados con dificultades diagnósticas y terapéuticas puede alcanzar un 30% (13). Aun así, el cáncer de cérvix constituye la mayor causa de años de vida

perdidos (AVP) en el tercer mundo, es una patología que afecta a mujeres jóvenes, y en el año 2000 se cuantificó un total de 2,7 millones de AVP por esta causa (14).

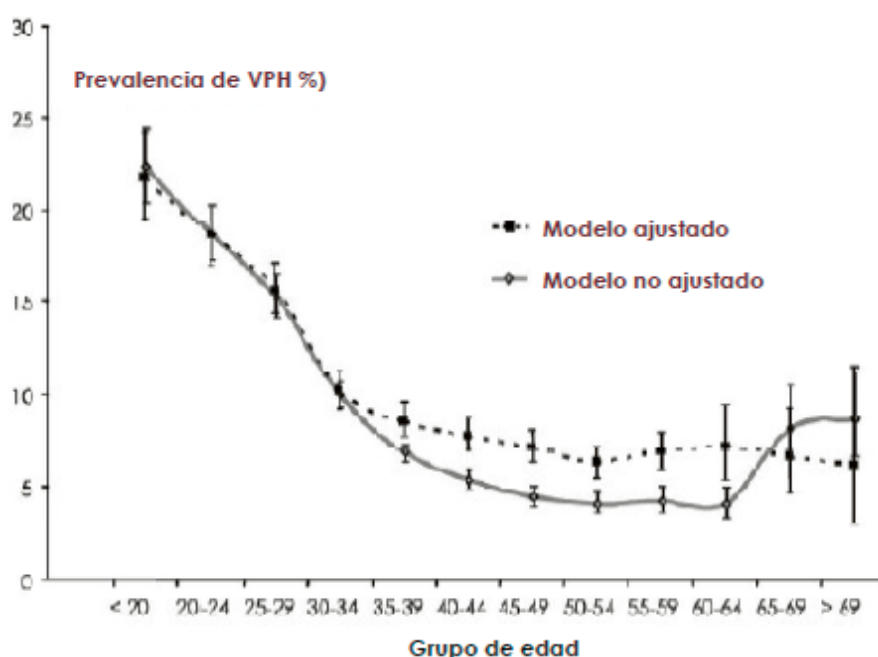
El mecanismo de adquisición del VPH es la vía sexual. Se ha estudiado como el coito es la vía principal de infección al observar la concordancia de tipos de VPH entre parejas, la asociación entre un comportamiento sexual en el que predomine el cambio frecuente de pareja y la mayor probabilidad de detección del VPH. Además, la probabilidad de transmisión del virus en el momento de la infección es muy alta (15). Para valorar la probabilidad de diseminación del VPH se ha estudiado la incidencia acumulada (IA) en mujeres tras 3 años de seguimiento, resultando ser del 40% (16).

Se estima que el VPH es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en mujeres. Un meta-análisis realizado a partir de 78 estudios publicados refleja que la prevalencia de VPH en mujeres con citología normal es del 10,4% (IC 10,2 – 10,7) (17) con importantes variaciones geográficas que se detallan en la [Tabla 1.3](#). Los datos quedan corroborados en las publicaciones de la IARC (18). Además, la prevalencia de VPH es máxima en mujeres jóvenes, y decrece con la edad, como muestra la [Figura 1.5](#).

Tabla 1.1.3 Prevalencia de VPH estimada a partir de un meta-análisis de 78 estudios con resultados normales en la citología, por regiones geográficas (17)

	Nº de estudios	Nº de mujeres testadas	Nº de mujeres VPH+	Prevalencia ajustada del VPH en % (IC 95%)
Estimación global	78	157.879	15.764	10,41 (10,16-10,67)
África	8	6.226	1.429	22,12 (20,87-23,43)
América	24	40.399	6.291	12,95 (12,41-13,51)
Europa	27	70.129	4.649	8,08 (7,77-8,41)
Asia	19	41.125	3.395	7,95 (7,53-8,40)

Figura 1.1.5 Prevalencia específica de VPH entre mujeres con resultados normales en la citología, por edad



1.4 Cribado del cáncer de cérvix uterino

Una estrategia efectiva de reducción de la incidencia de cáncer de cuello uterino es la implementación de programas y actividades de cribado mediante la citología cérvicovaginal y fundamentalmente la prueba de Papanicolaou. Esta técnica consiste en la toma de muestras del epitelio cervical (endocérvix, exocérvix y fondo posterior de saco vaginal) y estudio morfológico de las mismas. De esta forma pueden detectarse precozmente lesiones pre invasivas en el cérvix uterino y se puede modificar la evolución natural de estas lesiones, logrando reducir la incidencia de cáncer de cuello uterino.

Muchos países han implantado con distinto grado de intensidad actividades de cribado, cuya efectividad para reducir la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix ha dependido fundamentalmente de la duración y cobertura alcanzada, así como de la calidad de las actividades programadas.

Existe evidencia sólida respecto al impacto que un programa de cribado citológico correctamente implementado tiene sobre las tasas de incidencia y mortalidad del cáncer de cérvix. La correlación ecológica entre la cobertura poblacional del cribado y la disminución de la incidencia en países nórdicos ha sido bien establecidas, bajando esta última un 50% en Finlandia, Suecia, Dinamarca e Islandia, donde el cribado está organizado desde los años 60. En el caso de USA, también ha disminuido la incidencia en más del 75% desde los 60, pero con diferencias regionales (19). Por otra parte, cabe resaltar que aunque los programas de cribado han reducido la incidencia y mortalidad en los países desarrollados, los países menos desarrollados, donde se concentra el 85% de la incidencia mundial de cáncer de cérvix, en general no han podido beneficiarse de estos programas poblacionales por falta de recursos.

Respecto a la citología, se ha detectado gran variabilidad en las mediciones de la sensibilidad que esta técnica tiene para detectar lesiones preinvasivas y cáncer de cérvix. La sensibilidad de la prueba es próxima al 53% (18) para preinvasivas. Se postula que para incrementar esta sensibilidad deberían estudiarse también las citologías con anomalías al límite, lo cual podría provocar colposcopias y tratamientos innecesarios. Se propone repetir estas citologías con relativa frecuencia, generalmente cada 3 a 5 años.

Una alternativa técnica de cribado está basada en la detección de DNA del VPH. Se trata de una prueba menos específica pero más sensible que la citología (20). Actualmente se han promovido recomendaciones de uso de esta prueba en distintas situaciones, como el triaje de mujeres con citologías atípicas y el seguimiento tras tratamiento de lesiones. En algunos contextos se ha usado como cribado primario junto con la citología (20).

En España, la citología como cribado del cáncer de cérvix se realiza de modo “oportunisto”. Esto quiere decir que se aprovecha el momento de contacto de las mujeres con los centros asistenciales del Sistema Nacional de Salud (SNS) para realizar o recomendar la prueba, bien sea porque la mujer la solicita, bien porque el ginecólogo u otro profesional sanitario la ofrecen aprovechando una visita. No existe consenso en la edad de comienzo y finalización de la misma (se recomienda por lo general 3 años después del primer coito vaginal, o a los 25 años) ni en la frecuencia de la misma (se recomienda cada 3-5 años tras dos exámenes anuales con resultados normales) (23).

En cuanto a la adecuación de este abordaje oportunista del cribado del cáncer de cérvix, se ha calculado que puede reducir el riesgo de cáncer de cuello uterino hasta un 40%, frente al posible 70-80% de los cribados poblacionales (21).

Las tasas de cobertura del cribado en España alcanzan al 75,6% de las mujeres entre 18 y 65 años, según el estudio Afrodita realizado a 6.852 mujeres en 2005 (22). Sin embargo, el estudio pone de manifiesto como el cribado oportunista hace que las mujeres jóvenes con más recursos económicos y menos riesgo para el cáncer realicen un sobreuso de la prueba, mientras que habría que mejorar la cobertura en los grupos de mujeres de mayor edad, en las áreas rurales, en algunas Comunidades Autónomas (CCAA) y en las mujeres de nivel socioeconómico bajo y de especial riesgo elevado.

1.5 Vacunas disponibles contra el VPH

La vacunación frente a VPH abre una nueva estrategia de prevención primaria frente al cáncer de cérvix uterino. En la actualidad se han desarrollado y autorizado por la autoridad reguladora norteamericana (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) dos vacunas: Cervarix (vacuna frente a los VPH 16 y 18) y Gardasil (frente a los VPH 6, 11, 16 y 18).

Cervarix es una vacuna bivalente recombinante frente a los VPH 16 y 18, compuesta por las partículas VLP (partículas virus like) tipo L1 de las cápsulas de los VPH 16 y 18. Es de administración intramuscular y se administra a los 0, 1 y 6 meses. Está indicada en mujeres mayores de 10 años (24). Ha sido desarrollada por la farmacéutica británica Glaxo-Smith-Kline,

Gardasil es una vacuna tetravalente recombinante frente a los VPH 6, 11, 16 y 18. Está formada por ensamblaje de las VLP conformadas por las proteínas L1 de las cápsulas de los VPH 6, 11, 16 y 18. Su vía de administración es intramuscular, y la vacunación completa son tres dosis a los 0, 2 y 6 meses. Su indicación se basa en la eficacia mostrada en mujeres de entre 16-26 años, para la patología ligada a los virus de la vacuna (24). Ha sido desarrollada por Sanofi Pasteur MSD.

El presente trabajo se refiere principalmente a la vacuna cuadrivalente Gardasil, utilizada en los programas de vacunación por la mayoría de las CCAA. Revisamos la evidencia acerca de su eficacia, seguridad y duración del efecto protector, con el fin de poder después valorar las asunciones que con respecto a estos parámetros se realizan en los distintos modelos de evaluación económica publicados.

Los resultados evaluados se centran en la efectividad en la reducción de la incidencia de lesiones CIN2 o superior.

La eficacia de esta vacuna ha sido evaluada por medio de cuatro ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego en fase II y III. Todos han sido financiados por la industria, y sus resultados han sido publicados en las principales revistas científicas (25) (26).

Los cuatro protocolos que se siguieron son los siguientes:

- Protocolo 005: ensayo en fase II en el que solo se evalúa el componente VPH 16.
- Protocolo 007: ensayo en fase II que tiene como objetivo seleccionar una fórmula de la vacuna VPH para usarla en fase III.

- Protocolo 013 (FUTURE I): ensayo clínico en fase III.
- Protocolo 015 (FUTURE II): ensayo clínico en fase III.

Los ensayos fueron llevados a cabo en Estados Unidos, Europa y Brasil, sobre 20.583 mujeres de entre 16 y 26 años, de las cuales 9.087 fueron asignadas al grupo de la vacuna, 1.204 al del componente vacunal y 10.292 al grupo placebo.

Del total de mujeres participantes, un 27% muestra estar expuesto a alguno de los tipos vacunales al inicio del estudio.

Las participantes se someten a un periodo de seguimiento de 3 años a partir de la primera dosis de vacuna o placebo.

Para el análisis estadístico, se definen diferentes poblaciones en función del resultado de la exposición a los VPH de la vacuna al principio del estudio, los resultados de la citología al principio del estudio, el grado de cumplimentación del calendario vacunal y el momento en el que se empiezan a contar los casos que aparecen.

Así, se diferencia:

- Población susceptible Per Protocol (PP): miembros con al menos una visita después de haber recibido la tercera dosis.
- Población susceptible sin restricción (Unrestricted): miembros con al menos una visita después de haber recibido la primera dosis.
- Población por intención de tratar (ITT): miembros que recibieron al menos una dosis y que acudieron al menos una visita después.

El principal resultado que se valoró en los ensayos fue la aparición de CIN2, CIN3 o AIS cáncer de cérvix, relacionados con HPV 16 y 18. También se estudian como resultados la infección por los HPV vacunales, el grado de seroconversión, el mantenimiento de títulos de anticuerpos protectores y otros aspectos relevantes.

Los ensayos clínicos parten de la hipótesis de que, en comparación con el placebo, la vacuna tetravalente frente al VPH reduce la incidencia de CIN 2 y 3, adenocarcinoma in situ o cáncer de cérvix relacionados con HPV 16 y 18.

Para verificar su hipótesis toman una variable subrogada del cáncer, como es el CIN2-3 o AIS, que son lesiones precursoras obligadas al desarrollo de un cáncer invasivo. La razón de esta decisión procede del hecho de que para tener datos de la incidencia de cáncer harían falta grandes estudios y a largo plazo, además el CIN 2 es una lesión que se trata, y no sería ético dejarla evolucionar. Aunque no son perfectos predictores del riesgo de cáncer, representan la actual indicación de tratamiento.

Después del período de seguimiento la eficacia vacunal en la población PP fue del 99% (95% CI 93-100), en la población susceptible sin restricciones del 98% (CI 93-100%) y en el análisis de la población por intención de tratar la eficacia fue del 44% (95% CI 31-55). Así se indica en la [Tabla 1.1.4](#) adaptada de (25). En un segundo análisis por intención de tratar que incluía la eficacia en la reducción de lesiones independientemente del VPH implicado se vio una reducción de la eficacia vacunal al 18% (CI 7-29%).

Tabla I.1.4 Análisis de la eficacia de Gardasil frente a CIN2/3 relacionados con VPH 16/18. Adoptado de (25)

	Vacuna (N=10.291)			Placebo (N=10.292)			Eficacia (IC 95%)
	n	Casos	Tasa*	n	Casos	Tasa*	
Población susceptible PP							
CIN 2/3 o AIS relacionados con HVP 16/18	8.579	1	<0,1	8.550	85	0,4	99% (93-100)
Por tipo de lesión							
CIN2	8.579	0	0	8.550	56	0,3	100% (93-100)
CIN3	8.579	1	<0,1	8.550	51	0,2	98% (89-100)
AIS	8.579	0	0	8.550	7	<0,1	100% (31-100)
Población susceptible sin restricción							
CIN 2/3 o AIS relacionados con HVP 16/18	9.729	3	<0,1	9.737	121	0,4	98% (93-100)
Por tipo de lesión							
CIN2	9.729	1	<0,01	9.737	77	0,3	99% (93-100)
CIN3	9.729	2	<0,01	9.737	75	0,3	97% (90-100)
AIS	9.729	0	0	9.737	10	<0,1	100% (84-100)
Población por intención de tratar							
CIN 2/3 o AIS relacionados con HVP 16/18	10.291	142	0,5	10.292	255	0,9	44% (31-100)
Por tipo de lesión							
CIN2	10.291	82	0,3	10.292	163	0,5	50% (34-62)
CIN3	10.291	99	0,3	10.292	162	0,5	39% (21-53)
AIS	10.291	6	<0,1	10.292	13	<0,1	54% (30-86)

N: número aleatorizado en cada grupo; n: número de personas en la población específica; IC: intervalo de confianza; Tasa: casos por 100 personas-año a riesgo; PP: per protocol; VPH: virus del papiloma humano; CIN: neoplasia intraepitelial cervical.

Duración del efecto protector

Dado que no han podido observarse resultados del seguimiento a más de 5 años, no se puede estimar con seguridad la duración del efecto protector que tendrá la vacuna. No se descarta la necesidad de dosis de recuerdo años después de la vacunación.

Seguridad de las vacunas

En los ensayos clínicos realizados apenas se registraron efectos adversos. Comparando el grupo que recibió la vacuna con el grupo placebo, el primero tuvo mayor reactogenicidad local y dolor en el sitio de la infección (diferencia de riesgos de 6,5%; 95% IC 1,4-11,7) (26). La proporción de mujeres con efectos adversos serios fue similar en los dos grupos, así como la proporción de alergias. Los principales efectos adversos observados se detallan en la [Tabla 1.5](#) (26).

Tabla I.1.5 Eventos adversos. Adoptado de (26)

Variable	Grupo vacunado	Grupo placebo	Diferencia de riesgo (IC 95%)
Cualquier evento adverso entre los sujetos de la cohorte segura*			
Número de sujetos que recibieron más de una inyección	457	454	
Número de sujetos con registro de seguimiento	448	447	
Sujetos con ≥ 1 evento			
Reactividad local	378	348	6,5 (1,4-11,7)
Dolor	372	339	7,2 (1,9-12,5)
Evento sistémico	275	268	1,4 (-5-7,8)
Cualquier evento adverso entre todos los sujetos**			
Número de sujetos con datos de seguimiento	6.019	6.031	
Cualquier evento serio	45	54	-0,1 (-0,5-0,2)
Evento serio relacionado con la inyección	3	2	0 (-0,1-0,1)

*La cohorte segura incluye los sujetos que completaron la carta de vacunación desde el día 1 hasta el 15 tras cada vacunación

** Incluye todos los sujetos con datos de seguridad en el seguimiento

IC: intervalo de confianza

1.6 Situación de la vacunación en países europeos

Desde su aprobación, la vacuna frente al VPH se ha ido introduciendo de manera desigual en los países europeos. Hay un proyecto de seguimiento de dicha introducción que están llevando a cabo 29 países (los 27 integrantes de la Unión Europea junto con Islandia y Noruega) en colaboración con el Centro Europeo de Control de Enfermedades (ECDC): el VENICE2 (27).

En julio de 2010, 21 de los 29 países habían hecho la recomendación a favor de la vacunación, 18 de los cuales la habían integrado ya en los calendarios nacionales. El VENICE2 recoge información sobre la población diana a la que va dirigida la vacunación, modalidades de implementación y provisión, mecanismo de financiación y coberturas alcanzadas. La mayor parte recomiendan la vacuna en niñas de 12 años, está financiada con fondos públicos y 13 de los países tienen sistemas de monitorización de las coberturas alcanzadas. En julio de 2010 solo 7 países daban datos de la cobertura del programa, que variaba entre 17-81%.

1.7 Situación regulatoria y de uso de las vacunas en España

El 20 de febrero de 2007, la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones acuerda las siguientes recomendaciones (24).

- Iniciar la vacunación sistemática de las niñas de una cohorte, a elegir entre los 11-14 años por cada CCAA, en función de sus necesidades, prioridades y logística de los programas de vacunación.
- Dicha Ponencia revisará periódicamente estas recomendaciones cuando se obtengan nuevas evidencias científicas.

1.8 Pertinencia del análisis coste-efectividad de la vacunación frente al VPH

La reciente disponibilidad de la vacuna frente al VPH ha hecho que en los últimos años diferentes países hayan valorado la inclusión de esta vacuna en los programas de vacunación. Se han utilizado análisis de coste-efectividad en algunos países previo a la adopción de decisiones sobre la financiación pública o la inclusión de la vacuna en los programas públicos de vacunación. Aplicando distintos modelos matemáticos se pretende estimar el potencial impacto de la vacunación sobre las tasas de incidencia y mortalidad de cáncer de cérvix en la población en la que se aplique el programa de vacunación. La incorporación de parámetros económicos al modelo (análisis coste-efectividad y coste-utilidad) permite identificar las estrategias más eficientes y contribuir en la decisión en este ámbito de la salud pública.

1.2 OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión y análisis crítico de los modelos publicados propuestos para la evaluación del impacto de la vacunación frente al VPH.

Estos modelos aportan información sobre el valor y utilidad de la vacunación frente al VPH con la vacuna bivalente o tetravalente en niñas de 11-14 años, en comparación con la situación de cribado y manejo de las lesiones del cérvix uterino sin vacunación.

Se pretende realizar la descripción, la categorización y el análisis de estos estudios, valorando el contexto de su uso y señalando las limitaciones de estos modelos.

1.3 MÉTODOS

3.1 Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se ha realizado la búsqueda, identificación y recuperación de estudios de coste-efectividad y de coste-utilidad en repertorios bibliográficos de biomedicina (Medline-PubMed y Embase), Cochrane Library y en bases de datos de evaluación de tecnologías (HTA database, NHS-EED, Dare) en lengua inglesa, francesa o española, publicados en el período 2005-2010.

Se han obtenido 556 referencias de estudios económicos relacionados con intervenciones de control y prevención de la infección por el VPH y del cáncer de cérvix uterino, de los que finalmente se han seleccionado 24 de acuerdo con los objetivos planteados: estudios de evaluación económica, de coste-efectividad o coste-utilidad, de la vacunación con vacuna bivalente o tetravalente contra el VPH, de mujeres adolescentes en comparación con la situación de cribado y manejo de las lesiones del cuello uterino sin vacunación. De estos 25 trabajos, 3 son informes de evaluación de tecnologías sanitarias publicados por instituciones y agencias públicas. En el anexo 1 se muestran los detalles de la estrategia de búsqueda bibliográfica.

3.2 Selección de estudios

Se han seleccionado los estudios de coste-efectividad y de coste-utilidad en los que se utilizan modelos para la evaluación económica de la vacunación frente a la VPH con vacuna tetravalente (tipos 16, 18, 6 y 11) o bivalente (tipos 16 y 18) en niñas de 11-14 años, en comparación con la situación de cribado y manejo de las lesiones del cérvix uterino sin vacunación.

3.3 Extracción de datos

Se ha obtenido para cada estudio seleccionado la información descrita en la tabla de extracción de datos (Tabla 3.1): país, tipo de estudio (coste-efectividad y/o coste-utilidad), tipo de modelo (modelo Markov, modelo de transmisión dinámico, modelo mixto), perspectiva del análisis, horizonte temporal, descuento aplicado para costes y beneficios, intervención, población diana de dicha intervención, comparador, asunciones del modelo (tipos de HPV vacunales, eficacia, duración de la protección, cobertura, requerimiento de dosis de recuerdo, fuentes de datos de los resultados de salud, fuentes de datos de costes, costes obtenidos, resultados en salud, resultados de coste-efectividad (ganancia en años de vida ganados y/o años de vida ajustados por calidad), variabilidad, incertidumbres y análisis de sensibilidad.

Cada uno de los estudios se ha analizado de forma independiente y, una vez identificadas las principales características, se ha procedido al análisis comparativo de los mismos.

Tabla 3.1 Tabla de extracción de datos

Autor (referencia de estudio)	
País	
Tipo de estudio	
Tipo de modelo	
Perspectiva de análisis	
Horizonte temporal	
Descuento de costes y beneficios	
Intervención	
Población diana	
Comparador	
Asunciones del modelo	
Fuentes de datos de resultados de salud	
Fuentes de datos de costes	
Costes	
Resultados de salud	
Resultados de coste-efectividad	
Variabilidad, incertidumbre, análisis sensibilidad	
Conclusiones	
Recomendaciones	
Observaciones	

3.4 Análisis crítico y valoración de calidad

Los estudios seleccionados se han sometido a una evaluación de la calidad de los mismos. Para ello, se ha utilizado el “Instrumento para la evaluación de la calidad de los análisis económicos en Evaluación de Tecnologías Sanitarias” (28). Este instrumento se desarrolló en base a los estándares para la realización de evaluaciones económicas establecidos en la “Propuesta de estandarización de métodos para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias”, coordinada por Julio López Bastida (Servicio Canario de Salud. Unidad de Evaluación y Planificación) y Juan Oliva (Universidad de Castilla la Mancha y Fundación de Estudios de Economía Aplicada) y cuyo equipo de trabajo está formado por Fernando Antoñanzas (Universidad de la Rioja), Ramón Gisbert (Universitat de Vic), Anna García-Altés (Agencia de Salut Publica de Barcelona y Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud), Javier Mar (Hospital de Alto Deba) y Jaume Puig-Junoy (Universitat Pompeu Fabra/ CRES). Asimismo, han colaborado en su elaboración las Agencias/Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias españolas.

Este instrumento consta de un Listado de verificación, que se compone de 21 ítems organizados en 7 dominios: Pregunta de investigación, Diseño del análisis, Datos de eficacia/efectividad y costes, Modelización, Resultados, Discusión y conclusiones, y Conflicto de intereses. Cada ítem puede ser valorado con 3 categorías: Sí/No/No procede.

En el anexo 2 se muestran las dimensiones e ítems de este instrumento de evaluación.

I.4 DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS

La puesta en el mercado de dos vacunas frente al VPH ha permitido que distintos países se planteen la decisión acerca de su uso y financiación en programas de vacunación. Una herramienta útil para esta decisión es la información proporcionada por los estudios de evaluación económica de las estrategias planteadas, mediante la cual se analizan los costes y beneficios para la salud que la introducción de la vacunación implicaría en la salud de la población.

De acuerdo con los objetivos de este trabajo se han revisado los estudios de evaluación económica que valoran el coste-efectividad de la introducción de la vacunación con la vacuna bivalente (VPH 16 y 18) o tetravalente (VPH 6, 11, 16 y 18) en niñas menores de 14 años, en comparación con las actividades de cribado y manejo habitual de las lesiones cervicales.

Los estudios analizados basan el análisis de coste-efectividad o coste-utilidad en la previa modelización de los parámetros asumidos y, dependiendo de la modelización elegida, distinguimos entre modelos estáticos o tipo Markov y modelos dinámicos. Los modelos simulan cómo sería la progresión de una hipotética cohorte (modelos estáticos) o de la población (modelos dinámicos) teniendo en cuenta datos demográficos, epidemiológicos y clínicos (29).

En primer lugar, los modelos estáticos, de cohorte, o de Markov basan su análisis en el seguimiento de una hipotética cohorte a lo largo de un periodo de tiempo o de todo el ciclo vital. Así, se modeliza a una cohorte de niñas de 12 años y se sigue hasta que abandonan la cohorte (edad límite o muerte). A lo largo de la vida, las mujeres

van atravesando distintos compartimientos de salud, por ejemplo estado de susceptibles, infectadas con el VPH, CIN, cáncer...y el paso de un compartimiento a otro se efectúa de acuerdo a probabilidades asignadas en periodos de tiempo definidos (ciclos), por ejemplo anuales. La progresión se va dando hasta que todas las mujeres llegan al último compartimiento o estado de salud, la muerte. Se calculan, según el número de mujeres y el tiempo que las mujeres han pasado en cada uno de los compartimientos, los costes, efectos y utilidades asociados.

En segundo lugar, los modelos de transmisión dinámicos siguen a una población cambiante, es decir, una población a la que se incorporan continuamente nuevos individuos y de la que salen también individuos cuando mueren o llegan a un límite determinado. A diferencia de los modelos estáticos, los modelos dinámicos utilizados pueden incorporar el efecto de la vacunación en la reducción de las probabilidades de infección por VPH con el tiempo en nuevos sujetos que se incorporan a esta población dinámica, así como otros cambios poblacionales y epidemiológicos que varían con el tiempo (29).

Debido a la protección que confiere la vacuna cada vez hay menos población infectada y la probabilidad de que una persona se infecte se va reduciendo (inmunidad de rebaño). Pasado un período de tiempo, la población alcanzará un horizonte de equilibrio a partir del cual podremos medir los resultados valorando los costes y beneficios asociados a cada estado de salud planteado en el modelo.

Además del diseño del modelo matemático, los estudios revisados deben hacer importantes asunciones sobre variables determinantes de la efectividad y la eficiencia, debido a la incertidumbre existente y las limitaciones de la evidencia disponible. Los ensayos clínicos de las distintas vacunas proporcionan la información relevante sobre la eficacia y la duración de la protección. También es importante valorar la tasa de cobertura alcanzada por el programa de vacunación, teniendo en cuenta intervenciones similares en salud pública llevadas a cabo en el contexto estudiado.

A continuación se especifican los estudios seleccionados, ordenados por su fecha de publicación. La extracción de datos, valoración de la calidad y análisis crítico que se ha realizado de cada uno de ellos se proporciona de forma detallada e individual y, más adelante, en tablas comparativas que resumen las características principales de los estudios (Tabla 4.1), las principales asunciones que realizan (Tabla 4.2), los resultados de la evaluación económica de cada uno de ellos (Tabla 4.3) y de calidad (Tabla 4.6).

4.1 Análisis individual de los modelos de evaluación económica

Kulasingam y col., 2003 (30)

El estudio publicado por Kulasingam et al en 2003 corresponde a un análisis de coste-efectividad de la introducción de la vacuna tetravalente frente al HPV en Estados Unidos. En el estudio se utiliza un modelo de Markov en el que se sigue a una cohorte hipotética de niñas vacunadas a los 12 años hasta los 85 años. La perspectiva utilizada es la del financiador del programa. Las principales asunciones que se realizan son un 90% de eficacia para la vacuna, una duración de la protección durante 10 años y una cobertura del programa de vacunación del 100%.

Se valoran en total 12 estrategias: la no intervención, vacunación, distintas formas de cribado, y distintas combinaciones de vacunación con cribado. Concluyen que la

estrategia de máximo coste-efectividad es la vacunación de las niñas a los 12 años y un posterior cribado bianual, con comienzo a los 24 años, que obtiene una razón de coste-efectividad incremental (ICER) de 44.889\$ por año de vida ganado (LYG), en comparación con la práctica de cribado cada 3 años desde los 18 años.

A pesar de que en el caso base no se incluyen los costes indirectos ni se calculan los años de vida ajustados por calidad (QALYs), en el posterior análisis de sensibilidad si utiliza una perspectiva social y realiza dicho análisis coste-efectividad (ACU).

Se realiza análisis de sensibilidad de posibles variaciones de los principales parámetros asumidos en el modelo base, que muestran como los resultados son altamente sensibles a la edad de la vacunación, la duración de la eficacia de la vacuna y el coste de la vacuna. El requerimiento de una dosis de recuerdo pasados 10 años daría como resultado un coste-efectividad (CE) de 77.000\$/LYG.

El análisis de calidad resulta favorable. Falta en el texto una referencia a la existencia o ausencia de conflicto de interés.

Gillian y col., 2003 (31)

El artículo publicado en 2003 por Gillian y col. estudia el coste-efectividad de la introducción de una vacuna bivalente frente al VPH en Estados Unidos, desde la perspectiva del financiador. Para ello construye un modelo de Markov aplicado a una cohorte de niñas de 12 años y las sigue en dos situaciones: la práctica habitual de cribado bianual (toma como referencia la citología cada dos años a partir de los 16, con una cobertura del 71%) y la hipotética introducción de añadir además un programa de vacunación frente a los tipos de alto riesgo de VPH.

Las principales asunciones del modelo son una eficacia de la vacuna del 75%, una cobertura del programa de vacunación del 70% y una duración de la protección durante 10 años, con necesidad de dosis posteriores de recuerdo cada 10 años.

Los resultados que obtiene son de un ratio de coste efectividad incremental de 22.755\$ /QALY y de 32.066\$/LYG de la vacunación frente a la situación actual, lo que se valora como coste-efectivo.

Se realiza un análisis de sensibilidad multivariable por las principales variables asumidas, y concluye que los resultados son sensibles a los descuentos aplicados para costes y beneficios, a los pesos asignados a cada estado de salud y a la incidencia de infección por VPH. Muestra que, aunque la eficacia de la vacuna descendiera al 40% y se necesitaran dosis de recuerdo cada 3 años, la vacunación seguiría siendo coste-efectiva.

El estudio responde satisfactoriamente al instrumento para la evaluación de la calidad de los análisis económicos en Evaluación de Tecnologías Sanitarias. No se incluye en la evaluación económica una perspectiva social. No se hace referencia a la presencia o ausencia de conflicto de interés.

Goldie y col., 2004 (32)

El estudio realizado por Goldie y col. en 2004 analiza el coste-efectividad de la introducción de la vacunación frente al VPH 16 y 18 en Estados Unidos, donde hay una práctica regular de cribado.

Estos autores construyen un modelo de Markov aplicado a una cohorte hipotética de 100.000 niñas vacunadas antes de los 12 años durante toda la vida. Las principales

asunciones utilizadas son una eficacia del 90%, una duración de la inmunidad de por vida y una cobertura del programa de vacunación del 100%. La perspectiva utilizada por el modelo es la perspectiva social.

Analiza distintas estrategias variando las modalidades de cribado y de vacunación (asumiendo diferentes eficacias para la vacuna), resultando más coste-efectiva la combinación de vacunación de niñas a los 12 años con cribado cada tres años con citología, comenzando a los 25. Esta estrategia reduciría el riesgo de cáncer un 94%, con un coste-utilidad de 58.500\$/QALY frente a la no intervención. El resultado de esta estrategia en comparación con la práctica habitual de cribado cada 3 años en el país es de 24.300\$/QALY.

Se valoran en el estudio supuestos de distintas eficacias vacunales (70-100%), distintas duraciones de la protección de la misma y posibilidad de recambio de tipos de VPH al introducir la vacuna frente al 16/18. En el análisis de sensibilidad destaca la sensibilidad de los resultados a la alteración de las pautas de cribado, la duración de la eficacia y las variaciones en la historia natural de la infección en mujeres mayores.

El instrumento de análisis de calidad no muestra debilidades relevantes del estudio. El modelo sí incluye la perspectiva social, pero no presenta de forma separada esta perspectiva social de la perspectiva del financiador.

Taira y col., 2004 (33)

El estudio publicado por Taira y colaboradores en 2004 valora el coste-efectividad de la introducción de la vacuna bivalente frente a VPH en Estados Unidos.

Para ello utiliza un modelo de transmisión dinámico con el que calcula el efecto de la introducción de la vacunación en la población diana. La vacunación va alterando la prevalencia de VPH 16 y 18 en dicha población, así como las tasas de infección. El modelo diferencia distintos grupos de riesgo según la edad, sexo y comportamiento sexual de los individuos. Una vez alcanzado un equilibrio para dichas tasas, se utiliza un modelo de decisión creado por el mismo grupo de investigación y que se ha visto anteriormente (31), con el que se calculan las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix, así como los costes específicos, que nos permiten calcular el coste-efectividad de los escenarios planteados, en comparación con la situación actual en el país. Como situación actual toman la citología cada dos años aplicada en el 71% de las mujeres.

Las principales asunciones que hace el estudio son una eficacia del 90% frente a los serotipos vacunales y una inmunidad de 10 años, lo que requeriría una dosis de recuerdo a los 10 años. La cobertura que asumen para el programa de vacunación es del 70%.

Los resultados obtenidos son coste-efectivos en el caso de la vacunación a las niñas de 12 años, con un ICER de 14.538\$/QALY y de 17.802\$/LYG frente a la situación actual de cribado en el país.

El estudio también valora la posibilidad de incluir a ambos sexos en el programa de vacunación, pero los resultados no son coste-efectivos (442.939 euros /QALY).

Se realiza análisis de sensibilidad univariable, y los resultados del modelo no se modifican de forma sustancial con el rango de variación analizado.

El análisis de calidad resulta favorable. No se realiza evaluación económica desde la perspectiva social. Falta información sobre la posible existencia o ausencia de conflicto de interés.

Brisson y col., 2007 (34)

Brisson y col. publican en 2007 un estudio sobre el coste-efectividad de la introducción de la vacunación frente al VHP en Canadá. Utilizan un modelo de Markov en el que siguen a una cohorte hipotética de 100.000 niñas de 12 años y en el que se analizan los resultados en términos de coste-utilidad de la vacunación con la vacuna bivalente y tetravalente con la actual situación de cribado, frente a la práctica de cribado habitual.

Las mujeres de la cohorte estudiada atraviesan distintos estados de salud: susceptible, infectada, inmune, verrugas genitales, CIN, cáncer de cérvix. El modelo empleado ya había sido usado previamente por los autores. Los datos epidemiológicos están tomados de estudios canadienses, mientras que el peso de los QALYs se toma de la literatura. Se efectúa el modelo desde la perspectiva del financiador, teniendo en cuenta los costes médicos directos exclusivamente. Las asunciones principales relacionadas con la vacunación son una eficacia de la vacuna del 95%, la duración de la protección de por vida y la cobertura del programa de vacunación del 90%.

Los resultados son de 31.000\$/QALY (IC 15.000-50.000) para la vacuna bivalente y de 21.000\$/QALY (IC 11.000-33.000) para la tetravalente, los cuales se enmarcan en los términos aceptados de coste-efectividad (inferiores a 50.000\$/QALY) a pesar de los amplios intervalos de confianza. Se realiza análisis de sensibilidad univariante y probabilístico, y los parámetros para los que el análisis es más sensible son la edad de vacunación, la duración de la protección de la vacuna, el coste de la vacuna y los QALY debidos a las verrugas genitales.

La principal limitación que sostienen los autores es que al tratarse de un modelo estático no tienen en cuenta los cambios en la transmisión dinámica de la infección después de la vacunación, dando resultados conservadores.

El instrumento de análisis de calidad no muestra debilidades relevantes del estudio. Destaca el que no se realice evaluación económica desde la perspectiva social y que no se describe la fuente de financiación del estudio.

Elbasha y col., 2009 (35)

Elbasha et al. publican en 2007 un estudio de coste-efectividad de la introducción de la vacunación con la vacuna tetravalente del VHP en Estados Unidos, en comparación con la práctica habitual de cribado.

Proponen un modelo dinámico en el que toman una población y la dividen en categorías según sus características demográficas: edad, sexo y comportamiento sexual. Las mujeres entran en el modelo a los 12 años y salen cuando mueren. El modelo predice para esta población la incidencia de CIN, cáncer de cérvix y verrugas genitales. La población queda dividida en categorías epidemiológicas respecto a la infección, enfermedad, cribado y tratamiento. La población permanece en el modelo hasta que este alcanza un equilibrio y se pueden obtener los resultados en salud y los costes asociados a los mismos.

El modelo está realizado desde la perspectiva del financiador, y las principales asunciones que realizan son una eficacia de la vacuna del 100%, una duración de la protección de por vida y una cobertura del programa de vacunación del 70%.

El resultado en la situación base planteada es de un ICER de 2.964 \$/QALY para la vacunación de niñas a los 12 años (escenario base). Además, se analizan los resultados de otras estrategias estudiadas, destacando la vacunación de niñas a los 12 años con una puesta al día (catch up) a los 24, la vacunación de niñas y niños a los 12 años con un catch up para ellas a los 24, y finalmente la vacunación de niñas y niños a los 12 años con catch up para ambos a los 24. Los resultados son de 4.666, 41.803 y 45.056\$/QALY, respectivamente.

Se realiza análisis de sensibilidad univariable y multivariable. En el análisis de sensibilidad, la vacuna no resulta coste-efectiva en el caso de que la duración de la protección sea de 10 años. Y resaltan la importancia de alcanzar buenas coberturas de vacunación, si las coberturas fueran bajas entonces vacunar a ambos sexos sería más coste-efectivo.

El estudio responde satisfactoriamente al instrumento para la evaluación de la calidad de los análisis económicos en Evaluación de Tecnologías Sanitarias. No se realiza evaluación económica desde la perspectiva social.

Ginsberg y col., 2007 (36)

El estudio publicado por Ginsberg y colaboradores en 2007 analiza el coste-efectividad de distintas formas de abordaje de la prevención del cáncer de cérvix por VPH en Israel, desde la perspectiva del financiador.

Elaboran un modelo estático en el que sigue a una cohorte de niñas de 12 años durante toda su vida y valora los resultados de las combinaciones de las distintas opciones de intervención: vacunación con vacuna tetravalente frente a VPH, distintas formas de cribado y abordaje terapéutico sin prevención previa. Cada intervención es comparada con la situación actual en Israel, donde se realiza cribado mediante citología al 12,2% de las mujeres entre 12-70 años.

El modelo asume una eficacia vacunal de 94,3%, una duración de la protección de por vida y una cobertura del programa de vacunación del 95%.

De todas las opciones valoradas, la estrategia que resulta más coste-efectiva es implementar un programa nacional de cribado con citología y detección de HPV DNA. Los resultados obtenidos para la opción de vacunación con tres dosis de vacuna a 120\$/dosis son de 81.404\$/QALY, lo cual no resulta coste-efectivo. Para que la estrategia resultase coste-efectiva el precio de la dosis vacunal debería ser inferior a 96,85\$.

Se realiza análisis de sensibilidad, donde destaca la sensibilidad de los resultados al precio unitario de la vacuna. No se efectúa análisis de sensibilidad para variaciones en la eficacia de la vacuna ni para descensos en la duración de la protección de la misma.

El análisis de calidad resulta menos favorable. No se realiza evaluación económica desde la perspectiva social, el análisis de sensibilidad es incompleto, no se describe la fuente de financiación del estudio y no se señala la posible existencia o ausencia de conflicto de interés.

Goldie y col., 2007 (37)

El estudio publicado por Goldie y col. en 2007 analiza el coste-efectividad de la introducción de la vacuna contra el HPV 16 y 18 en Brasil, un país con altas tasas de cáncer de cérvix. Puesto que en este país la práctica habitual de cribado no está extendida, el modelo que utilizan analiza como distintas alternativas la introducción de dicho cribado, de la vacunación, y de la combinación de ambas intervenciones.

La perspectiva utilizada para el análisis es social, teniendo en cuenta por tanto los costes directos e indirectos.

El modelo incorpora distintos estados de salud para los distintos tipos de HPV (16, 18, otros tipos de alto riesgo y otros tipos de bajo riesgo), distinto grado de CIN y distinto estadio del cáncer de cérvix. Las niñas entran en el modelo a los 9 años y salen cuando mueren, después de haber ido atravesando distintos estados de salud. El efecto de la inmunidad de grupo se incorpora al modelo después de haber calculado las tasas de incidencia postvacunales en la población con un modelo de transmisión dinámico. El modelo final nos informa de la tasa de incidencia, la esperanza de vida y los costes relacionados para la población estudiada.

Las principales asunciones que hace son un 100% de eficacia de la vacuna, una duración de la protección de la inmunidad de por vida y una cobertura del programa de vacunación del 70%.

La estrategia que resulta ser más coste-efectiva en este contexto es la combinación de la vacunación de niñas a los 12 años con el cribado tres veces a lo largo de la vida de la mujer entres los 35 y los 45 años con HPV- DNA y/o citología, alcanzando una cobertura para el último del 70%. Asumiendo 25 I\$ como coste por mujer vacunada, el ICER es de 200-700 I\$/LYG según el método de cribado elegido.

Se realiza un posterior análisis de sensibilidad en el que muestran como el precio de la vacuna es la asunción más influyente en los resultados. También resaltan la importancia de alcanzar la cobertura del programa de vacunación planteada. No se realiza análisis de sensibilidad a las tasas de descuento aplicadas para costes y beneficios.

El análisis de calidad resulta menos favorable. A pesar de realizar evaluación económica desde una perspectiva social, no presenta de manera separada y diferenciada la perspectiva social y del financiador. El análisis de sensibilidad resulta incompleto, no se informa sobre la posible existencia o ausencia de conflicto de interés.

Insinga y col., 2007 (38)

Insinga y col. publican un análisis del coste-efectividad de la introducción de la vacuna tetravalente frente al HPV en México, donde existe un programa de cribado nacional.

El modelo se realiza desde la perspectiva del financiador, asume una eficacia de la vacuna del 90%, una duración de la protección de por vida, y una cobertura del programa de vacunación del 70%.

Se utiliza un modelo de transmisión dinámico en el que se estudian 100.000 personas durante 100 años tras la introducción de 6 estrategias diferentes: no vacunar, vacunación de niñas a los 12 años, vacunación de niñas y niños a los 12 años,

vacunación con catch-up para niñas, vacunación de niñas y niños con catch-up para niñas, y vacunación y catch-up para ambos sexos. Las personas quedan divididas en 17 grupos según su edad, sexo y comportamiento sexual. Los datos epidemiológicos para modelar la infección por VPH son tomados del modelo de Elbasha y col. (35). Los datos del manejo del cribado y diagnóstico y tratamiento del cáncer son tomados de fuentes nacionales. Los outputs principales que se obtienen son prevalencia del HPV, incidencia de CIN, verrugas genitales y cáncer de cérvix, y mortalidad por cáncer de cérvix. Los outputs para el análisis económico son los costes relacionados y los QALYs.

Valorando los resultados, la estrategia más efectiva es la de la vacunación con catch-up para ambos sexos, y su ratio en el análisis de coste-efectividad es de ICER 16.702 \$/QALY, en comparación con la anterior estrategia no dominada en el análisis. La estrategia de vacunación a niñas de 12 años tiene un ICER de 2.719 \$/QALY comparado con la situación actual.

Se realiza análisis de sensibilidad uni y multivariable, pero no se incluyen en este análisis variaciones en la eficacia de la vacuna ni en las tasas de descuento aplicadas para costes y beneficios. Cabe resaltar que, pese a haberse realizado un estudio de similares características en USA por este mismo grupo de investigación (29), en México los resultados son más favorables porque el programa de cribado está menos extendido y las tasas de mortalidad por cáncer de cuello uterino son mayores.

El análisis de calidad resulta favorable. No se incluye en la evaluación económica la perspectiva social y el análisis de sensibilidad resulta incompleto.

López y col., 2007 (39)

El estudio fue publicado por López Alemany y colaboradores en 2007 y evalúa el coste-efectividad de la introducción de un programa de vacunación frente al VPH en España.

Para ello se utiliza un modelo de Markov simplificado con cinco estadios de salud, en el que se sigue a una cohorte de niñas desde los 11 hasta los 100 años, observándose las diferencias en la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino por la introducción de la vacuna con respecto a la práctica habitual de cribado en España. El modelo se realiza desde la perspectiva del SNS, y asume una cobertura de la vacunación del 100%. Destaca el hecho de que no se aplica tasa de descuento para los beneficios (sí se hace en el análisis de sensibilidad), mientras que para los costes se aplica una tasa de descuento del 5%.

Los resultados obtenidos con la estrategia de vacunación resultaron ser de un ICER de 5.646,55 euros por año de vida ganado al añadir la vacunación.

Se efectúa análisis univariable de sensibilidad por distintos parámetros del modelo, llamando la atención que no se analiza el efecto de la variación en la duración de la protección de la vacuna. En cuanto a la eficacia de la vacuna, aunque no lo especifican como tal, se deduce la asunción de un 100% de eficacia para los tipos vacunales.

El análisis de calidad resulta menos favorable. El modelo es muy simplificado, no atiende la perspectiva social, realiza análisis de sensibilidad univariable no completo y no se señalan fuentes de financiación o posible conflicto de interés.

Gjertsen y col., 2007 (40)

El Norwegian Knowledge Centre for the Health Service desarrolla en 2007 un informe de asesoramiento acerca de la introducción de la vacuna bivalente frente al VPH para el Instituto de Salud Pública de Noruega. En Noruega existe una práctica regular de cribado del cáncer de cérvix cada 3 años en mujeres de 35 a 69 años.

Se utiliza un modelo dinámico para estimar el impacto en costes y efectos de salud de la vacunación. Las principales asunciones que se adoptan son una eficacia de la vacuna del 90%, una cobertura de la vacunación del 90% y una duración de la inmunidad durante 10 años, momento en el que se procede a una dosis de recuerdo. El análisis se efectúa desde dos perspectivas: la del financiador y la social.

Desde la perspectiva del financiador, los resultados de coste-efectividad son de 444.000 NOK/LYG y 141.000 NOK/QALY. Desde la perspectiva social, los resultados son de 339.000 NOK/LYG y 118.000 NOK/QALY. El umbral de coste-efectividad propuesto en Noruega es de 425.000 NOK / LYG.

El análisis uni y multivariable de sensibilidad demuestra que el modelo es sensible a distintas asunciones de eficacia, cobertura, duración de la inmunidad, precio de la vacuna y tasas de descuento aplicadas.

El estudio responde satisfactoriamente al instrumento para la evaluación de la calidad de los análisis económicos en Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Kristensen y col., 2007 (41)

El Danish Centre for Health Technology Assessment publica en 2007 un informe acerca de la introducción de la vacuna bivalente frente a VPH como estrategia de prevención primaria del cáncer de cérvix en Dinamarca. En el país existe un programa de cribado del cáncer de cérvix basado en la citología a mujeres de entre 23-59 años, cada 3 años, con una cobertura del 70%.

En este informe se valoran diversos aspectos relacionados con la vacuna, de índole metodológica, ética y económica. Respecto a esta última, realizan la simulación con modelos económicos del impacto en costes y años de vida ganados de la introducción de la vacunación en Dinamarca, desde la perspectiva del financiador.

Se utiliza un modelo dinámico en el que modelan la infección por VPH 16 y 18 bajo las asunciones elegidas en 4 escenarios distintos relacionados con la vacunación. Los datos obtenidos entran en el análisis económico para valorar los costes y efectos en cada una de las estrategias planteadas. Las estrategias pasan por la vacunación de niñas de 12 años o de ambos sexos a esa edad, con o sin distintas modalidades de catch up. El modelo asume una cobertura del programa de vacunación del 70%, una eficacia de la vacuna del 70% frente al cáncer de cérvix por cualquier tipo de VPH y una duración de la protección de por vida.

Concluyen que el introducir la vacunación frente a los VPH 16 y 18 en las niñas de 12 años supondría un ICER de 11.400 euros / LYG, en comparación con la situación actual de cribado en el país.

Valora la introducción de la vacunación en ambos sexos, pero observan como esto implicaría doblar los costes mientras que la efectividad adicional se vería poco aumentada. También se incluyen los resultados para los distintos escenarios planteados adoptando una perspectiva social que incluye también costes indirectos.

Se realiza análisis de sensibilidad univariable, en el que se observa como los resultados son sensibles a la necesidad de una dosis de recuerdo. El instrumento de análisis de calidad no muestra debilidades relevantes del estudio.

Bergeron y col., 2008 (42)

Bergeron y col. publican en 2008 un estudio que evalúa el coste-efectividad de la introducción de la vacunación frente al VPH con la vacuna tetravalente en Francia. Para ello utilizan un modelo de Markov basado en el seguimiento de una hipotética cohorte de niñas de 14 años vacunadas y que siguen la práctica habitual de cribado en Francia hasta que cumplen 85 años, y se compara sus resultados con los habituales tras la sola práctica de cribado que se realiza en la actualidad. Las mujeres de la cohorte pueden transitar por los distintos estadios de salud desde que adquieren la infección por VPH, en función de las probabilidades de transición anual asignadas.

El modelo que utilizan está adaptado de un modelo utilizado previamente en Estados Unidos por Kulasingam y col. en 2003 (30), y las principales adaptaciones que realizan están relacionadas con las prácticas habituales de cribado en Francia y con la introducción de los datos económicos y epidemiológicos del país. Se toma como estrategia de cribado la citología cada 3 años desde los 25 a los 65 años, con una cobertura del 55%.

El análisis se realiza desde dos perspectivas: la del financiador (incluye solo los costes médicos directos) y la del tercer pagador (incluye los costes directos reembolsados por la seguridad social). Las principales asunciones son: eficacia de la vacuna del 100% para los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18; duración de la protección de por vida y cobertura de la vacunación del 80%.

Las utilidades usadas en el ACU las toman de un estudio publicado en Estados Unidos, y el tiempo de permanencia en cada compartimento de salud viene dado por un experto. Para el modelo base, los resultados son de 20.455 euros por año de vida ganado y 13.809 euros / QALY desde la perspectiva del financiador; y de 12.429 euros por año de vida ganado y 8.408 euros / QALY desde la de la seguridad social.

Se realiza análisis de sensibilidad en el que el CE incremental (ICER) resulta sensible a una duración de la protección por debajo de los 20 años, así como a cambios en las tasas de descuento aplicadas para costes y beneficios. Sin embargo, no es sensible a cambios en la eficacia de la vacuna.

El estudio apoya el programa nacional de inclusión de la vacunación frente a VPH en las niñas como estrategia coste-efectiva desde la perspectiva del financiador y desde la sanidad pública en Francia.

El estudio responde satisfactoriamente al instrumento para la evaluación de la calidad de los análisis económicos en Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Solo cabe señalar la falta de evaluación económica desde una perspectiva social.

Chesson y col., 2008 (43)

Chesson y col. publican en 2008 un estudio del coste-efectividad de la introducción de la vacunación frente al VPH en Estados Unidos, desde una perspectiva social. Se utiliza un modelo basado en las tasas de incidencia de cáncer de cérvix, CIN, verrugas genitales y otros cánceres relacionados con el VPH, y con estas tasas se calculan los

costes y QALYs asociados, ganados al añadir la vacunación en niñas de 12 años a la práctica habitual de cribado en Estados Unidos.

Como principales asunciones del modelo se adopta una eficacia de la vacuna del 100%, una duración de la protección de por vida, y una cobertura de la vacunación del 70%. El modelo base incluye 12 variaciones, que consisten en 4 permutaciones (incluir o no los beneficios vinculados a los VPH 6 y 11, e incluir o no los cánceres no cervicales) y 3 versiones (modelo poblacional teniendo en cuenta o no la inmunidad de rebaño, y modelo de cohorte).

Los resultados obtenidos al añadir un programa de vacunación a la estrategia habitual de cribado en el país son de 3.906 a 14.723 \$ / QALY, según el tipo de modelo aplicado, si asume o no inmunidad de rebaño, si se usa la vacuna bi o tetravalente y si se tienen en cuenta los efectos sobre cánceres de vulva, orofaringe y otros.

Realizan análisis de sensibilidad univariante y multivariante, y los parámetros para los que el resultado es más sensible son la tasa de descuento aplicada para costes y beneficios (de 0 a 5%) y el horizonte temporal (25 o 50 años). Los resultados resultan ser consistentes con otros estudios publicados con anterioridad. No se efectúa análisis de sensibilidad para la duración de la protección ni para variaciones en la cobertura del programa de vacunación.

El análisis de calidad resulta favorable. Aunque se realiza el análisis económico desde una perspectiva social, no se presentan de manera separada y diferenciada la perspectiva social y del financiador. El análisis de sensibilidad resulta incompleto, y no se señalan ni la fuente de financiación del estudio ni la posible existencia o ausencia de conflicto de interés.

Jit y col., 2008 (44)

El estudio publicado por Jit y col. en 2008 evalúa el coste-efectividad de la introducción de la vacuna tetravalente del HPV en el Reino Unido, desde la perspectiva del financiador.

Se utiliza un modelo dinámico en el que sigue a una cohorte de 80.000 niñas vacunadas durante 100 años. La población se estratifica según edad, sexo, comportamiento sexual y tipo de VPH infectado (tres grupos de VPH relacionados con cáncer y dos grupos relacionados con verrugas genitales). Luego se construyen 2.700 escenarios para los VPH de alto riesgo y 700 para los de bajo riesgo, según distintas asunciones sobre variables epidemiológicas de la infección VPH, el curso clínico de la infección y las tasas de transmisión por vía sexual. Los resultados del 72% de estos escenarios se valoran en el análisis económico en términos de costes relacionados con los QALYs. La combinación de las asunciones epidemiológicas y económicas llevan a la construcción final de 50.000 meta-escenarios posibles.

Los resultados del modelo base son de 22.500 libras /QALY (37.700-59.163) de la introducción de la vacunación en niñas de 12 años con un catch up hasta los 18 años, y asumiendo una cobertura del 80%, una duración de la protección mayor de 10 años y una eficacia del 100% para la vacuna.

Aseguran que introducir un programa de catch up inicial hasta los 18 años también resultaría coste-efectivo, y que la vacunación también en niños no es coste-efectiva.

En el análisis de sensibilidad se ve como el modelo es sensible a la duración de la protección creada por la vacuna y a las tasas de descuento aplicadas para los beneficios. El instrumento de análisis de calidad no muestra debilidades relevantes del estudio. Solo destaca el que no se realice evaluación económica desde la perspectiva social.

Billings y col., 2008 (45)

El informe publicado por la Health Information and Quality Authority en 2008 en Irlanda analiza el coste-efectividad de la introducción de la vacunación frente a VPH con la vacuna bivalente en el país, desde la perspectiva del financiador de dicha vacuna.

Para ello, diseñan un modelo dinámico y asumen una eficacia de la vacuna del 95%, una duración de la protección de por vida y una cobertura vacunal del 80%.

El resultado de coste-efectividad es de 17.383 euros/LYG para la vacunación a niñas de 12 años comparado con la situación de cribado habitual en Irlanda.

Se realiza análisis de sensibilidad con el que se deduce que los resultados son sensibles a la duración de la protección, la tasa de descuento aplicada, la proporción de casos de CIN y cáncer de cérvix relacionados con los VPH 16 y 18, así como la cobertura vacunal.

El estudio responde satisfactoriamente al instrumento para la evaluación de la calidad de los análisis económicos en Evaluación de Tecnologías Sanitarias. No se realiza evaluación económica desde la perspectiva social.

Kulasingam y col., 2008 (46)

El estudio publicado por Kulasingam y col. en 2008 analiza el coste-efectividad de añadir la vacuna tetravalente frente al VPH a la práctica habitual de cribado en el Reino Unido. La perspectiva utilizada es la del financiador (National Health Service).

Para ello, adaptan el modelo de Markov ya adoptado por Kulasingam y col. en 2003 (30) con una cohorte de niñas de 12 años a las que sigue hasta que tienen 85, tiempo en el que pueden transitar por 21 de los estados de salud planteados, y analizando las tasas que presentan de cáncer de cérvix y otras patologías relacionadas con el VPH. El comparador es el escenario actual, en el que el programa nacional de cribado del cáncer de cérvix tiene una periodicidad de 3 años entre los 25-49, y de 5 años de los 50-64. Como asunciones principales, establece para la vacuna una eficacia del 98%, una duración de la protección de por vida y una cobertura del programa del 85%.

Los resultados del análisis de coste-efectividad son de un coste incremental de 21.059 libras por cada QALY ganado, y de 34.687 libras por cada año de vida ganado.

Se realiza análisis de sensibilidad univariable y multivariable, en el que se observa como los resultados resultan sensibles a variaciones en la duración de la protección, a la necesidad de dosis de recuerdo y a las tasas de descuento para costes y beneficios aplicados.

El análisis de calidad resulta favorable. No se realiza evaluación económica incluyendo una perspectiva social.

Largerón y col., 2008 (47)

El estudio publicado por Largerón y col. en 2008 analiza el impacto en términos de coste-efectividad de la introducción de la vacunación frente al VPH con la vacuna tetravalente en España, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, por lo que solo se incluyen costes médicos directos. Con este fin crea un modelo tipo Markov en el que hace transitar a una hipotética cohorte de niñas de 11 años vacunadas hasta los 85 años, y compara sus resultados con los de la situación actual de cribado oportunista en España, valorando los resultados de coste-efectividad incremental.

Las principales asunciones que hace el modelo son un 100% de eficacia de la vacuna, una duración de la protección de por vida y una cobertura del programa de vacunación del 80%. Las utilidades aplicadas en el modelo son tomadas de la literatura, correspondiendo a un estudio de Estados Unidos. Los resultados que obtiene son de 8.657 euros/LYG y de 6.493 euros/QALY, lo que convierte a la estrategia en eficiente ya que está debajo de un hipotético umbral de aceptación de 30.000 euros/QALY.

Se efectúa análisis de sensibilidad, en el que se muestra como los resultados son sensibles a la tasa de descuento aplicada para costes y beneficios.

El instrumento de análisis de calidad no muestra debilidades relevantes del estudio. No se realiza evaluación económica desde la perspectiva social. No se señala la fuente de financiación del estudio.

Annemans y col., 2009 (48)

El estudio analizado corresponde a un trabajo publicado en 2009 por Annemans y colaboradores, en el que se valora el coste-efectividad de la introducción de la vacuna tetravalente frente al VPH en Bélgica. La perspectiva desde la que se hace el análisis es la del financiador.

Para ello, se basan en un modelo de Markov, que es el mismo que usan Kulasingam y col. En 2003 (30) usado anteriormente en el Reino Unido en el que se sigue a una cohorte de niñas de 12 años hasta los 85 años, y se compara la estrategia actual de cribado en Bélgica con el escenario hipotético de la introducción de un programa de vacunación.

El modelo asume un 100% de eficacia de la vacuna frente a los virus 6,11,16 y 18, así como un 80% de cobertura del programa y una duración de la protección de por vida. En cuanto al cribado, el programa nacional en Bélgica se basa en la realización de una citología cada 3 años entre los 25 y los 64, alcanzando una cobertura del 59% de las mujeres.

Los resultados obtenidos son de 10.546 euros por QALY ganado, y 13.756 euros por año de vida ganado. Los resultados resultan sensibles a la duración de la protección, a la necesidad de añadir una dosis de recuerdo de la vacuna, y a la tasa de descuento para costes y beneficios que se aplique.

El estudio responde satisfactoriamente al instrumento para la evaluación de la calidad de los análisis económicos en Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Falta una evaluación económica desde la perspectiva social. No se describe la fuente de financiación del estudio ni se informa acerca de la presencia o ausencia de conflicto de interés.

Coupé y col., 2009 (49)

Coupé et al. publican en 2008 un estudio de evaluación del coste-efectividad de la introducción de la vacunación frente al VPH en los Países Bajos, donde las tasas de incidencia de cáncer de cérvix son muy bajas.

Para ello, crean un modelo de Markov en el que los parámetros modelizados son obtenidos de estudios previamente realizados en cohortes nacionales. Modelizan la infección por 14 tipos de VPH para 3 grupos de poblaciones de riesgo distintas, pudiendo darse el caso de mujeres con múltiples infecciones al mismo tiempo. El modelo lleva a una cohorte de 10.000.000 niñas de 12 años atravesando los distintos estadios de salud hasta que cumplen 100 años.

Los costes son tomados de datos nacionales, y el peso de los QALYs es tomado de la literatura. En cuanto a las tasas de descuento para costes y beneficios son así mismo obtenidas de las guías de los Países Bajos.

El análisis se lleva a cabo desde la perspectiva del financiador, tomando como asunciones principales una eficacia de la vacuna del 95%, protección de por vida y una cobertura vacunal del 85%.

Los resultados de coste-efectividad incremental obtenidos al añadir la vacunación al actual programa de cribado en el país son de 19.500 euros / QALY (11.000- 25.000), lo cual está en el límite establecido para este país, que está en 20.000 euros /QALY. Se realiza un posterior análisis de sensibilidad. El modelo resulta sensible al descenso en la protección con el paso del tiempo y al precio de la vacuna. Si fuese requerida una dosis de recuerdo de la vacuna, el precio de la misma debería ser de 100 euros para que la estrategia siguiese siendo coste-efectiva.

Resaltan que el cribado es más efectivo que la vacunación a la hora de la prevención del cáncer de cérvix, por lo que esta última no podrá ser utilizada como sustituto. La vacuna resulta coste-efectiva en el caso de que las condiciones de práctica de cribado habitual se mantengan como hasta ahora.

El análisis de calidad resulta favorable. No se realiza evaluación económica bajo perspectiva social, no se informa sobre la posible existencia o ausencia de conflicto de interés.

Mennini y col., 2009 (50)

El artículo publicado en 2008 por Mennini y col. evalúa el coste-efectividad de la introducción de la vacuna tetravalente frente al VPH tetravalente en Italia, desde la perspectiva del financiador.

Para ello, adapta un modelo de Markov utilizado por Kulasingam y col. en 2003 (30) para el seguimiento de una hipotética cohorte de niñas adolescentes vacunadas con la vacuna tetravalente y compara su situación con la práctica habitual de cribado en Italia. En Italia un 29% de las mujeres no pasan ninguno de estos exámenes a lo largo de su vida, cuando se recomienda realizar una citología cada 3 años en las mujeres de entre 25 y 64 años. Las principales asunciones adoptadas son una eficacia de la vacuna del 100%, una duración de la protección de por vida y una cobertura del programa de vacunación del 80%.

Los resultados obtenidos en el modelo base son de un ratio incremental de 9.569 euros/QALY y de 12.303 euros / LYG al introducir la vacuna, lo que consideran que sería una estrategia coste-efectiva en el país.

El análisis de sensibilidad muestra como variando los distintos parámetros asumidos en el modelo, ICER estaría entre 2.781 y 48.112 euros /QALY. Los resultados del análisis resultan sensibles a la duración de la protección y a la tasa de descuentos aplicada.

El instrumento de análisis de calidad no muestra debilidades relevantes del estudio. El estudio no realiza evaluación económica desde la perspectiva social, ni describe la fuente de financiación del estudio.

De Kok y col., 2009 (51)

El estudio publicado por Kok y colaboradores en 2009 valora el coste-efectividad de la introducción de la vacunación frente a VPH en Holanda como estrategia añadida a la práctica habitual de cribado en este país, basada en una citología cada 5 años desde los 30 a los 60 años.

El modelo está realizado desde una perspectiva social. Tiene en cuenta costes médicos directos y costes indirectos. Las principales asunciones que toma son una eficacia del 70% frente al cáncer de cérvix por cualquier VPH, una duración de la protección de por vida y una cobertura del programa del 85%.

Se utiliza un modelo en el que se sigue a una cohorte de niñas de 12 años desde la vacunación hasta su fallecimiento y se valoran los costes y efectos con y sin vacunación. El resultado de añadir la vacunación a la estrategia habitual de cribado es de 53.500 euros/QALY, considerado por encima del umbral de coste-efectividad aceptable. Además, cabe resaltar que se valoran dos escenarios, el escenario principal que obtiene este resultado adopta asunciones más favorables.

Se realiza análisis de sensibilidad donde se muestra que el coste-efectividad varía con la tasa de incidencia de cáncer de cérvix que se asume, por lo que en distintos países la estrategia podrá ser o no coste-efectiva, dependiendo de la tasa de incidencia del lugar. También se muestra el impacto de la eficacia asumida para la vacuna, así como de los pesos asumidos para los QALYs de cada estado de salud.

El hecho de que el resultado no sea valorado como coste-efectivo se atribuye en parte a la baja incidencia de cáncer de cérvix en Holanda, y a que el precio de la vacunación asumido para este país es, sin embargo, alto. Para obtener un resultado de coste-efectividad aceptable en Holanda (<20.000 euros/QALY) el precio de la dosis vacunal debería ser de 40 euros o inferior.

El estudio responde satisfactoriamente al instrumento para la evaluación de la calidad de los análisis económicos en Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Thiry y col., 2009 (52)

El artículo publicado por Thiry y colaboradores en 2009 valora el coste-efectividad de la vacunación frente al VPH en Bélgica desde la perspectiva del financiador.

Para ello, utiliza un modelo estático tipo Markov en el que sigue a una cohorte hipotética de niñas de 12 años y analiza los resultados obtenidos con la introducción de la vacunación para compararlos con la estrategia actual de cribado en Bélgica (se

recomienda citología cada 3 años desde los 25 a los 64 años, con una cobertura del programa del 79,1%).

Las principales asunciones adoptadas son una eficacia de la vacuna del 60%, una duración de la protección durante 15 años (necesidad de dosis de recuerdo a los 10 años) y una cobertura del programa de vacunación del 84%. A diferencia de otros modelos, la medida de la eficacia de la vacuna se refiere a la protección frente al cáncer de cérvix por cualquier tipo de VPH (no solo para los tipos vacunales).

Los resultados obtenidos son de un coste incremental de 32.665 euros /QALY ganado (IC 9.238 - 25.644 euros /QALY) y de 51.256 euros /LYG (IC 51.256 - 32.665 euros /LYG). Se realiza un análisis de sensibilidad univariable en el que los resultados del caso base resultan sensibles a la tasa de descuento aplicadas. También se realiza análisis de sensibilidad probabilístico, del que se deduce que los parámetros más importantes son los relacionados con la efectividad de la vacuna, como son la eficacia y duración de la protección de la misma.

Pese a los resultados, el estudio hace hincapié en el hecho de que introducir un programa de vacunación puede traducirse en una falsa confianza por parte de las mujeres en Bélgica, y si la cobertura del programa de cribado llegara a bajar más de un 10%, la estrategia de introducir la vacunación sería menos coste-efectiva que la situación actual de cribado en Bélgica. En tal caso señalan que el coste-efectividad de la vacuna pasa por mantener las tasas de cobertura actuales de la vacuna.

El análisis de calidad resulta favorable. No se realiza evaluación económica desde la perspectiva social, no se informa sobre la posible existencia o ausencia de conflicto de interés.

Olsen y col., 2010 (53)

El estudio publicado por Olsen y Rudbeck en 2010 analiza el coste-efectividad de la introducción de la vacunación frente a VPH en Dinamarca (41), comparándola con la estrategia habitual de cribado sin vacunación en el país (70% de mujeres reciben una citología cada 3 años desde los 23-59 años), desde la perspectiva del financiador.

Para ello, adapta el modelo de transmisión dinámico utilizado por la Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA) (41). Con este estudio se pretende estimar las consecuencias adicionales que tiene en términos de coste-efectividad la vacunación frente al HPV 6 y 11.

El modelo actúa sobre una población representativa de entre 10-78 años en el que los individuos quedan caracterizados por su edad, sexo, comportamiento sexual, vacunación o no y estado de la historia natural por los VPH. Los principales outputs que de él se obtienen son la prevalencia de infección por los VPH 6/11/16/18, de verrugas genitales, CIN y cáncer de cérvix, el que asume que la vacuna tetravalente tiene un 100% de eficacia e inmunidad de por vida. Además, asume una cobertura de la vacunación del 70%.

Los resultados obtenidos con este modelo son un ICER 2.061 euros/LYG (para una tasa de descuento del 3%) y 10.846 euros/LYG (para una tasa de descuento del 5%), y un ICUR de 1.917 euros /QALY.

Se realiza análisis de sensibilidad univariable para las principales asunciones. El instrumento de análisis de calidad no muestra debilidades relevantes del estudio. No se realiza evaluación económica bajo la perspectiva social y no se informa sobre la posible existencia o ausencia de conflicto de interés.

4.2 Análisis comparativo de los modelos de evaluación económica

Características principales de los estudios (Tabla 4.1)

Este trabajo ha analizado finalmente 24 estudios en los que se evalúa el coste-efectividad y coste-utilidad de la introducción de la vacunación frente al VPH. En 10 de los modelos se analiza la introducción de la vacuna bivalente frente a los VPH 16 y 18 (31) (32) (33) (34) (37) (40) (41) (44) (45) (49) (51) y en 15 de la tetravalente frente a los VPH 6, 11, 16 y 18 (30) (34) (35) (36) (38) (39) (42) (43) (44) (46) (47) (48) (52) (53).

La mayor parte de los modelos de evaluación están planteados desde la perspectiva del financiador, aunque 6 de los estudios incluyen la perspectiva social en su análisis (32) (37) (40) (41) (43) (51) e incluyen en los parámetros económicos los costes directos y también los costes indirectos. Se aplican tasas de descuento para costes y beneficios en la mayoría de los estudios, en un rango del 3-5%.

Asunciones de la vacunación (Tabla 4.2)

Las principales asunciones que se realizan en relación a la vacunación vienen detalladas en la Tabla 4.2. Como eficacia de la vacuna la mayor parte de los estudios asume una eficacia de entre 90-100%, basándose en los resultados de los ensayos clínicos realizados (25). Sin embargo, tres de los estudios (45) (51) (52) utilizan datos de eficacia del 60-70%, ya que asumen la eficacia para la prevención frente al cáncer de cérvix por cualquier tipo de VPH, no solo por los tipos vacunales. En cuanto a la duración de la protección, la mayor parte de los estudios asumen que la duración de la eficacia de la vacuna es de por vida. Algunos, sin embargo, asumen una duración de la protección entre 10 y 20 años, y valoran la necesidad de dosis de recuerdo (30) (31) (33) (40) (44) (52). La cobertura poblacional asumida está entre el 70% y el 100% según los modelos.

Resultados de la evaluación económica (Tabla 4.3)

Los estudios están basados en modelos matemáticos de tres tipos: estáticos (30) (31) (32) (34) (36) (39) (42) (47) (48) (49) (50) (51) (52), dinámicos (33) (35) (37) (38) (40) (41) (44) (45) (53) e híbridos (43).

Los resultados de los ratios de coste-efectividad y coste-utilidad incremental detallados en la Tabla 4.3 son los importes ofrecidos por los estudios en el momento de publicación y no están actualizados.

Los rangos de resultados de coste-efectividad y coste-utilidad de la incorporación de la vacunación frente al VPH frente a la situación habitual de cribado y manejo de lesiones del cérvix sin vacunación hallados en los distintos modelos son muy amplios: el ICER en los modelos Markov varía entre 2.061-56.923 euros / LYG y para los modelos dinámicos entre 1.971-26.139 euros / LYG. El ratio de coste-utilidad

incremental para los modelos Markov varía entre 5.945-40.298 euros / QALY y para los dinámicos entre 6.493-53.500 euros / QALY.

Para poder establecer un rango los resultados del análisis incremental de resultados deben ser comparables. Para ello, se han tomado los valores de resultado publicados por cada estudio y, tomando como referencia el año de publicación de cada uno, se han actualizado a 2010, aplicando el índice de precios al consumo (IPC) anual del país correspondiente. Se ha aplicado el cambio a euros a fecha de 31 de diciembre de 2010.

Dada la incertidumbre que existe en relación a algunos de los parámetros de los modelos, es importante valorar mediante un análisis de sensibilidad la robustez de los resultados obtenidos. La mayoría de estudios analizados realizan análisis de sensibilidad univariable, si bien algunos también incluyen un análisis multivariable (34) (37) (43) (46) (52). Las variables que han mostrado influir de forma más relevante en los resultados de los distintos modelos analizados son las siguientes: la duración de la protección y necesidad de dosis de recuerdo (30) (32) (34) (35) (40) (42) (44) (45) (46) (48) (49) (50) (52), las tasas de descuento aplicadas (31) (40) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48) (50) (52), el coste unitario de la vacuna (30) (34) (36) (37) (40) (49), la eficacia de la vacuna (40) (51) (52), la cobertura del programa (37) (40) (45), la edad de vacunación (30) (34), los pesos asignados a cada estado de salud (31) (51), la tasa de infección por VPH (31), las pautas de cribado (32), las utilidades asignadas a las verrugas genitales (34), la proporción de CIN y cáncer relacionados con VPH 16 y 18 (45) y la tasa de incidencia del cáncer de cérvix (51). Cabe destacar que algunos de los estudios no incluyen análisis de sensibilidad por algunos de los parámetros más importantes como la duración de la protección (36) (43), las tasas de descuento aplicadas (37) (38), la eficacia de la vacuna (36) (38) o la cobertura alcanzada por el programa (43).

Valoración de la calidad (Tabla 4.6)

Para la valoración de la calidad se ha utilizado el instrumento para la evaluación de la calidad de los análisis económicos en Evaluación de Tecnologías Sanitarias (28). Se ha aplicado el listado de verificación a cada uno de los estudios (el listado completo en el anexo 2 y el resultado se detalla en la [Tabla 4.6](#)).

La mayor parte de los estudios han tenido una evaluación favorable. Destaca el hecho de que 18 estudios no incorporan la perspectiva social en la evaluación económica, y es relevante señalar como muchos no refieren la fuente de financiación del estudio ni informan sobre la posible existencia de conflicto de interés.

Tabla I.4.1 Características generales de los estudios. Detalles del país en el que está contextualizado el estudio, tipo de análisis económico que se realiza, perspectiva que adopta, tipo de resultados y tipo de costes que obtiene, tasa de descuento aplicada y horizonte temporal del análisis

Autor	País	Análisis	Perspectiva	resultados	costes	Tasa de descuento de costes y beneficios	Horizonte temporal resultados
Kulasingam y col., 2003	USA	ACE	Financiador	LYG	Costes médicos directos	3%	85 años
Gillian y col., 2003	USA	ACE	Financiador	LYG	Costes médicos directos	3%	Toda la vida
		ACU		QALY			
Goldie y col., 2004	USA	ACU	Social	QALY	Costes directos e indirectos	3%	Toda la vida
Taira y col., 2004	USA	ACE	Financiador	LYG	Costes médicos directos	3%	Toda la vida
		ACU		QALY			
Brisson y col., 2007	Canadá	ACU	Financiador	QALY	Costes médicos directos	3%	Toda la vida
Elbasha y col., 2007	USA	ACU	Financiador	QALY	Costes médicos directos	3%	100 años
Ginsberg y col., 2007	Israel	ACU	Financiador	QALY	Costes médicos directos	3%	100 años
Goldie y col., 2007	Brasil	ACE	Social	LYG	Costes directos e indirectos	3%	Toda la vida
Insigna y col., 2007	Méjico	ACU	Financiador	QALY	Costes médicos directos		100 años
López y col., 2007	España	ACE	Financiador	ACE	Costes médicos directos	5% costes, no se aplica para beneficios	100 años
Gjertsen y col., 2007	Noruega	ACE	Financiador	LYG	Costes directos e indirectos	4%	52 años
		ACU	Social	QALY			
Krisiensen y col., 2007	Dinamarca	ACE	Financiador	LYG	Costes médicos directos e indirectos	3%	79 años
			Social				
			Financiador	LYG	Costes médicos directos		
Bergeron y col., 2008	Francia	ACE		QALY	Costes médicos directos	3,5 % costes	85 años
		ACU	Del tercer pagador	LYG	Costes reembolsables por la Seguridad Social	1,5 % beneficios	
				QALY			
Chesson y col., 2008	USA	ACU	Social	QALY	Costes directos e indirectos	3%	Toda la vida
Jit y col., 2008	UK	ACU	Financiador	QALY	Costes médicos directos	3,5%	100 años
Billings y col., 2008	Irlanda	ACE	Financiador	LYG	Costes médicos directos	3,5%	70 años
Kulasingam y col., 2008	UK	ACE	Financiador	LYG	Costes médicos directos	3,5%	Toda la vida
		ACU		QALY			
Largeroy y col., 2008	España	ECE	Financiador	LYG	Costes médicos directos	3% costes	85 años
		ACU		QALY		1,5% beneficios	
Annemans y col., 2009	Bélgica	ACE	Financiador	LYG	Costes médicos directos	3,5 % costes	85 años
		ACU		QALY		1,5% beneficios	
Coupé y col., 2009	Holanda	ACU	Financiador	QALY	Costes médicos directos	4% costes	Toda la vida
						1,5% beneficios	
Mennini y col., 2009	Italia	ACE	Financiador	LYG	Costes médicos directos	3% costes	Toda la vida
		ACU		QALY		1,5% beneficios	
De Kok y col., 2009	Holanda	ACE	Social	LYG	Costes directos e indirectos	3%	Toda la vida
		ACU		QALY			
Thiry y col., 2009	Bélgica	ACE	Financiador	LYG	Costes médicos directos	3% costes	Toda la vida
		ACU		QALY		1,5 beneficios	
Olsen y col., 2010	Dinamarca	ACE	Financiador	LYG	Costes médicos directos	3%	62 años
		ACU		QALY			

ACE: Análisis coste-efectividad; ACU: Análisis coste-utilidad; LYG: Años de vida ganados; QALY: Años de vida ajustados por calidad de vida.

Tabla I.4.2 Principales asunciones de la vacunación: cepas vacunales, eficacia, duración de la protección, cobertura del programa de vacunación y coste unitario de la vacuna

Estudio	Cepas incluidas	Eficacia	Duración de la protección	Cobertura programa vacunación	Coste vacuna
Kulasingam (2003)	6, 11, 16, 18	90%	10 años	100%	200 \$ /persona
Sanders y col. (2003)	6 y 11	75%	10 años	70%	100 \$ / dosis
Goldie y col. (2004)	16, 18	90%	Toda la vida	100%	377 \$ vacunación completa
Taira y col. (2004)	6 y 11	90%	10 años (dosis de recuerdo a los 10 años))	70%	100 \$ / dosis
Brisson y col. (2007)	16 y 18 6, 11, 16 y 18	95%	Toda la vida	90%	400 euros/persona
Elbasha y col. (2007)	6, 11, 16, 18	100%	Toda la vida	70%	120 euros / dosis
Ginsberg y col. (2007)	6, 11, 16, 18	94,3%	Toda la vida	95%	120 euros / dosis
Goldie y col. (2007)	16, 18	100%	Toda la vida	70%	5 \$ /dosis
Insigna y col. (2007)	6, 11, 16, 18	90%	Toda la vida	70%	80 \$ /dosis
López y col. (2007)	6, 11, 16, 18	100%	Toda la vida	100%	104 euros / dosis
Informe Agencia de Evaluación (Noruega, 2007)	6 y 11	90%	10 años (dosis de recuerdo)	90%	En NOKs
Informe Agencia de Evaluación (Dinamarca, 2007)	6 y 11		Toda la vida	70%	DKK 925,52
Bergeron y col. (2008)	6, 11, 16, 18	100%	Toda la vida	80%	135,6 euros/dosis
Chesson y col. (2008)	6, 11, 16, 18	100%	Toda la vida	70%	360 \$ vacunación completa
Jit y col. (2008)	16 y 18 6, 11, 16 y 18	100%	20 años	80%	60-80,5 libras / dosis
Informe Agencia de Evaluación (Irlanda, 2008)	6 y 11	95%	Toda la vida	80%	100 euros / dosis
Kulasingam (2008)	6, 11, 16, 18	98%	Toda la vida	85%	75 libras /dosis
Largeron y col. (2008)	6, 11, 16, 18	100%	Toda la vida	80%	103 euros/dosis
Annemans y col. (2009)	6, 11, 16, 18	100%	Toda la vida	80%	130,22 euros / dosis
Coupé y col. (2009)	16 y 18	95%	Toda la vida	85%	125 euros / dosis
De Kok y col. (2009)	6 y 11	70%	Toda la vida	85%	354 euros vacunación
Thiry y col. (2009)	6, 11, 16, 18	60%	15 años (dosis de recuerdo)	84%	114,5 euros / dosis
Olsen y col. (2010)	6, 11, 16, 18	100%	Toda la vida	70%	415 euros vacunación

Tabla I.4.3 Resultados evaluación económica. Tipo de modelo matemático utilizado, estrategia base, comparador, resultados del análisis incremental de los resultados

Estudio	Tipo de modelo	Estrategia de vacunación	Comparador	ICER	ICUR
Kulasingam y col. (2003)	Markov	Niñas de 12 años con vacuna tetravalente +cribado	Cribado	44.889 \$ /LYG	
Sanders y col. (2003)	Markov	Niñas de 12 años con vacuna bivalente + cribado	Cribado	32 066 \$ /LYG	22.755 \$ / QALY
Goldie y col. (2004)	Markov	Niñas menores de 12 años con vacuna bivalente + cribado	Cribado		24.300 \$ /QALY
Taira y col. (2004)	Dinámico	Niñas de 12 años con vacuna bivalente +cribado	Cribado	17.802 \$ /LYG	14.583 \$ /QALY
Brisson y col. (2007)	Markov	Niñas de 12 años vacuna bivalente + seguimiento habitual de cribado Niñas de 12 años vacuna tetravalente + seguimiento habitual de cribado	Cribado		31.000 \$ /QALY 21.000 \$ /QALY
Elbasha y col. (2007)	Dinámico	Niñas de 12 años vacunación con vacuna tetravalente +cribado con dosis de recuerdo a los 24	Estrategia anterior		4.666 \$ /QALY
Ginsberg y col. (2007)	Markov	Niñas de 12 años a las que se les practica distintas formas de cribado vacunación con vacuna tetravalente y tratamiento y combinaciones	Situación actual en Israel		81.404 \$ /QALY
Goldie y col. (2007)	Dinámico	Niñas menores de 12 años con vacuna bivalente más cribado	Situación actual en Brasil	200-700 \$ / LYG	
Insigna y col. (2007)	Dinámico	Niñas y niños de 12 años con vacuna tetravalente y catch up +cribado	Cribado		16.702 \$ /QALY
López y col. (2007)	Markov	Niñas de 11 años con vacuna tetravalente +cribado	Cribado	5.646 55 euros / LYG	
Informe Agencia de Evaluación (Noruega 2007)	Dinámico	Niñas de 12 años con vacuna bivalente +cribado	Cribado	444.000 NOK/LYG 339.000 NOK/LYG	141.000 NOK/QALY 118.000 NOK/QALY
Informe Agencia de Evaluación (Dinamarca 2007)	Dinámico	Niñas de 12 años +cribado	Cribado	11.400 euros / LYG	
Bergeron y col. (2008)	Markov	Niñas de 14 años + seguimiento habitual del cribado	Cribado	12.429 euros / LYG (perspectiva de la SS)	8.408 euros / QALY (perspectiva de la SS)
Chesson y col. (2008)	Mixto	Ni Niñas de 12 años vacunación con vacuna tetravalente +cribado	Cribado		3.906 – 14.723 \$ / QALY
Jit y col. (2008)	Dinámico	Niñas de 12 años con vacuna bi y tetravalente + cribado	Cribado		22.500 libras /QALY
Informe Agencia de Evaluación (Irlanda 2008)	Dinámico	Niñas de 12 años con vacuna bivalente +cribado	Cribado	17.383 euros /LYG	
Kulasingam y col. (2008)	Markov	Niñas de 12 años con vacuna tetravalente +cribado	Cribado	34.687 libras / LYG	31.059 libras /QALY
Largerón y col. (2008)	Markov	Niñas de 11 años con vacuna bivalente +cribado	Cribado	8.657 euros/LYG	8.408euros/ QALY
Annemans y col. (2009)	Markov	Niñas de 12 años con vacuna tetravalente +cribado	Cribado	13.756 euros /LYG	10.546 euros /QALY
Coupé y col. (2009)	Markov	Niñas de 12 años vacunación con vacuna bivalente + cribado	Cribado		19.429 euros /QALY
Mennini y col. (2009)	Markov	Niñas de 12 años con vacuna tetravalente +cribado	Cribado	12.303 euros / LYG	9.569 euros / QALY
De Kok y col. (2009)	Markov	Niñas de 12 años con vacuna bivalente +cribado	Cribado	59.700 euros / LYG	53.500 euros /QALY
Thiry y col. (2009)	Markov	Niñas de 12 años con vacuna tetravalente +cribado	Cribado	51.256 \$ /LYG	32.665 \$ / QALY
Olsen y col. (2010)	Dinámico	Niñas de 12 años con vacuna tetravalente +cribado	Cribado	2. 061 euros / LYG	1.917 euros / QALY

ICER: razón de coste efectividad incremental; ICUR: razón de coste-utilidad incremental; LYG: Año de vida ganado; QALY: Año de vida ajustado por calidad de vida; SS: Seguridad social.

* : Para las monedas distintas al euro, se ofrece en la [Tabla 4.4](#)y [Tabla 4.5](#) una conversión a euros actualizada a 2010.

Tabla I.4.4 Actualización de los resultados de la evaluación económica de los estudios a valores de 2010 (modelos dinámicos). Resaltados los valores extremos

Estudio	Año	País	ICER			ICUR		
			IMPORTE A FECHA DE PUBLICACIÓN	IMPORTE ACTUALIZADO 2010	IMPORTE EN EUROS	IMPORTE A FECHA DE PUBLICACIÓN	IMPORTE ACTUALIZADO 2010	IMPORTE EN EUROS
Taira y col.	2004	USA	\$17.802	\$20.503	13.322,86 €	\$14.583	\$16.796	10.913,79 €
Gjertsen y col.	2007	Noruega	444.000 NOK	475.343 NOK	56.923,08 €	141.000 NOK	150.953 NOK	18.076,92 €
			339.000 NOK	339.000 NOK	43.461,54 €	118.000 NOK	118.000 NOK	15.128,21 €
Kristensen y col.	2007	Dinamarca	11.400,00 €	12.180,38 €	11.400,00 €			
Jit y col.	2008	Inglaterra				£22.500,00	£24.000,05	26.139,99 €
Billings y col.	2008	Irlanda	17.383,00 €	16.726,33 €	17.383,00 €			
Olsen y col.	2010	Dinamarca	2.061,00 €	2.061,00 €	2.061,00 €	1.971,00 €	1.971,00 €	1.971,00 €

Tabla I.4.5 Actualización de los resultados de la evaluación económica de los estudios a valores de 2010 (modelos Markov)- Resaltados los valores extremos

Estudio	Año	País	ICER			ICUR		
			IMPORTE A FECHA DE PUBLICACIÓN	IMPORTE ACTUALIZADO 2010	IMPORTE EN EUROS	IMPORTE A FECHA DE PUBLICACIÓN	IMPORTE ACTUALIZADO 2010	IMPORTE EN EUROS
Kulasingam	2003	USA	\$ 44.889	\$ 53.384	33.594,52 €			
Gillian y col.	2003	USA	\$ 32.066	\$ 38.134	23.997,90 €	\$ 22.755	\$ 27.061	17.029,64 €
Goldie y col.	2004	USA				\$ 24.300	\$ 27.987	18.185,90 €
						\$ 31.000	\$ 32.524	23.200,12 €
Brisson y col.	2007	Canadá				\$ 21.000	\$ 22.032	15.716,21 €
López y col.	2007	España	5.646,55 €	5.945,49 €	5.945,49 €			
Bergeron y col.	2008	Francia	12.429,00 €	12.763,60 €	12.763,60 €	8.408,00 €	8.634,35 €	8.408,00 €
Kulasingam	2008	Inglaterra	£34.687	£35.968	40.298,58 €	£31.059	£33.130	36.083,65 €
Largeron y col.	2008	España	8.657,00 €	8.986,55 €	8.986,55 €	6.493,00 €	6.740,17 €	6.493,00 €
Annemans y col.	2009	Bélgica	13.756,00 €	14.182,71 €	14.182,71 €	10.546,00 €	10.873,14 €	10.546,00 €
Coupé y col.	2009	Irlanda				19.429,00 €	19.680,02 €	19.429,00 €
Mennini y col.	2009	Italia	12.303,00 €	12.534,30 €	12.534,30 €	9.569,00 €	9.748,90 €	9.569,00 €
De Kok y col.	2009	Holanda	59.700,00 €	60.847,43 €	60.847,43 €	53.500,00 €	54.528,27 €	53.500,00 €
Thiry y col.	2009	Bélgica	\$ 51.256	\$ 52.846	38.359,53 €	\$ 32.665	\$ 33.678	24.446,19 €

ICER: razón de coste-efectividad incremental; ICUR: razón de coste-utilidad incremental

Tabla I.4.6 Listado de verificación para la evaluación de la calidad de los análisis económicos en evaluación de tecnologías sanitarias. (28)

Autor	Dominio 1					Dominio 2	Dominio 3				Dominio 4				Dominio 5			Dominio 6		Dominio 7	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Kulasingham (30)	Sí	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	np	sí	sí	sí	sí	sí	no
Gillian y col. (31)	Sí	np	no	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	np	sí	sí	sí	sí	sí	no
Goldie y col. (32)	Sí	np	sí	no	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí
Taira y col. (33)	Sí	np	no	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	np	sí	sí	sí	sí	sí	no
Brisson y col. (34)	Sí	np	no	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	np	sí	sí	sí	sí	no	sí
Elbasha y col. (35)	Sí	np	no	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí
Ginsberg y col. (36)	Sí	np	no	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	np	sí	sí	sí	sí	no	no
Goldie y col. (37)	Sí	np	sí	no	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	np	sí	sí	sí	sí	sí	no
Insigna y col. (38)	Sí	np	no	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí
López y col. (39)	Sí	np	no	np	sí	sí	sí	sí	sí	no	sí	sí	sí	sí	np	sí	sí	no	sí	no	no
Gjertsen y col. (40)	Sí	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí
Kristensen y col. (41)	Sí	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí
Bergeron y col. (42)	Sí	np	no	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí
Chesson y col. (43)	Sí	np	sí	no	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	np	sí	sí	sí	sí	no	no
Jit y col. (44)	Sí	np	no	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí
Billings y col. (45)	Sí	np	no	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí
Kulasingham (46)	Sí	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí
Largerion y col. (47)	Sí	np	no	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	np	sí	sí	sí	sí	no	sí
Annemans y col. (48)	Sí	np	no	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	np	sí	sí	sí	sí	no	no
Coupé y col. (49)	Sí	np	no	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	np	sí	sí	sí	sí	sí	no
Mennini y col. (50)	Sí	np	no	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	np	sí	sí	sí	sí	no	sí
De Kok y col. (51)	Sí	np	sí	no	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí
Thiry y col. (52)	Sí	np	no	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	np	sí	sí	sí	sí	sí	no
Olsen y col. (53)	Sí	np	no	np	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	np	sí	sí	sí	sí	sí	no

np: No procede.

I.5 DISCUSIÓN

5.1 Discusión del coste efectividad en relación con los supuestos de los modelos

Con el análisis de los estudios incluidos en esta revisión se han podido valorar individual y comparativamente las características básicas de los modelos utilizados para la evaluación económica de la introducción de la vacunación frente al VPH en distintos países, las principales asunciones adoptadas y los resultados obtenidos. También se establece una aproximación a la calidad metodológica de los estudios publicados gracias a la utilización de un instrumento estandarizado propuesto para la evaluación de la calidad de análisis económico en ETS (28).

Se han analizado 24 modelos de evaluación económica basados en tres tipos de modelos matemáticos: trece estáticos o tipo Markov, nueve dinámicos y un modelo híbrido. Como se ha señalado previamente, los resultados de un modelo estático pueden infraestimar la efectividad de la vacunación ya que no permiten incluir el

efecto de cambios en la dinámica poblacional y cambios en el riesgo de infección introducidos por la propia intervención, como el efecto de la inmunidad de rebaño.

En 10 de los modelos se analiza la introducción de la vacuna bivalente frente a los VPH 16 y 18 y en 15 de la tetravalente frente a los VPH 6, 11, 16 y 18 como estrategia de prevención primaria en las niñas adolescentes de los países correspondientes. Se realiza una evaluación económica de dicha introducción, y ofrecen un ratio de coste-efectividad incremental frente a la situación habitual de cribado y manejo de lesiones del cérvix sin vacunación que para los modelos Markov varía entre 2.061-56.923 euros/LYG y para los modelos dinámicos entre 1.971-26.139 euros / LYG. El ratio de coste-utilidad incremental para los modelos Markov varía entre 5.945-40.298 euros/QALY y para los dinámicos entre 6.493-53.500 euros/QALY.

En general, el ratio de coste-efectividad es menor en los que utilizan un modelo dinámico. La mayoría de estudios usa el corte establecido de 50.000 euros/QALY para establecer el coste-efectividad de la vacunación, con lo que, en su mayoría, concluye que la introducción de la vacunación es una estrategia costo-efectiva. En algunos países, como Holanda este corte es menor, situándose en 20.000 euros/QALY, llegándose incluso a obtener en uno de los modelos contextualizado e este país (51) unos ratios de 53.500 euros/QALY lo que le lleva a afirmar que la introducción de la vacunación no resulta coste-efectiva.

El estudio de Ginsberg y col. (36) concluye que la introducción no resulta coste-efectiva, y para que lo sea el precio unitario de la vacuna debe ser 96\$.

Más allá de la coincidencia mayoritaria sobre el resultado de que la vacunación llegue a ser coste-efectiva, hay que destacar la amplia variación en los ratios obtenidos que, sin embargo, puede explicarse por las variaciones en las asunciones básicas de los modelos y los factores específicos diferenciales del contexto en el que están efectuados los estudios como la cobertura vacunal prevista o el precio de la vacuna (56).

Los estudios que, en su totalidad están basados en los resultados de los ensayos clínicos realizados (25), asumen en su mayor parte una eficacia vacunal del 90-100% y una duración de la protección de por vida. Seis estudios asumen una duración de la protección de entre 10-20 años (30) (31) (33) (40) (44) (52), con la necesidad posterior de dosis de recuerdo adicionales.

El contexto epidemiológico, asistencial y de cribado de cada país también influye en el ratio de coste-efectividad obtenido. La cobertura poblacional asumida para los distintos países está entre el 70% y el 100% según los modelos. En el estudio de México (38) se argumenta como las altas tasas de mortalidad de cáncer de cérvix y las bajas coberturas del cribado hacen que sus resultados sean más favorables a la vacunación. Al contrario, en uno de los estudios de Holanda (49) se atribuye la baja eficiencia de la vacuna a las bajas tasas de incidencia del cáncer de cérvix en este país. De otra parte, también el precio de la vacuna, con un rango de variación muy amplio entre los diferentes estudios, incide finalmente en los resultados obtenidos. Así, el estudio de Brasil (37), parte de un precio de 25 I\$, mientras el estudio de Ginsberg y col. (36) para Israel concluye que los costes de la vacuna deben ser inferiores a 98\$ para que la estrategia de vacunación resulte coste-efectiva.

La tasa de descuento aplicada para costes y beneficios, que se sitúa generalmente entre 3-5%, ha mostrado tener relevancia en los resultados de los distintos estudios.

Entre 2006 y 2009 han sido publicadas revisiones de estudios de evaluación económica de la vacunación del VPH (28) (54) (55), que analizan y categorizan los trabajos publicados y aportan orientaciones de futuros estudios en trabajos en este ámbito.

5.2 Discusión en relación a la efectividad de la vacuna

Los ensayos clínicos sobre la eficacia de las vacunas comercializadas (25)(26) proporcionan la información sobre el grado de protección frente a las lesiones preinvasivas relacionadas con el VPH 16 y 18, la inmunogenicidad y seguridad. La decisión de introducción de la vacunación frente al VPH en los países no ha estado exenta de polémica y ha planteado numerosas incertidumbres, debido en gran medida a las limitaciones de la evidencia disponible en el momento de la decisión sobre la efectividad y eficiencia de la intervención.

En primer lugar, las vacunas disponibles son incompletas, al no incorporar a todos o muchos de los VPH prevalentes potencialmente oncogénicos. Solo se han incluido los dos más frecuentemente asociados al cáncer de cuello uterino, el VPH 16 y 18. A Los 8 más frecuentes se atribuye el 90% de los cánceres de cervix en el mundo. La mayoría de los no vacunales en la actualidad causa menos del 5% de los casos, por lo que realizar una vacuna futura frente a otros tipos oncogénicos de VPH aportaría escaso beneficio marginal (57).

Actualmente, está siendo estudiada la interacción entre los tipos de VPH con la introducción de la vacuna, habiendo sido discutida por algunos de los estudios analizados. Por una parte, se postula que la vacuna pueda tener protección cruzada con otros tipos distintos (VPH 31 y 45 o VPH 52 y 58), lo cual significaría que los resultados de los estudios estarían infraestimando la efectividad de la vacuna (37) (43) (51) (52). De otra, se desconoce si, al eliminar mediante la vacunación los VPH 16 y 18, el nicho ecológico de estos podría ser ocupado por otros virus oncogénicos ahora poco frecuentes y no vacunales (57). Esta posibilidad ha sido discutida en alguno de los estudios analizados (37)(43)(32)(46)(51). En definitiva, a la hora de vigilar los resultados en descenso de la incidencia de lesiones preinvasivas no deben valorarse los resultados relacionados solo con los tipos de la vacuna sino los resultados por cualquier tipo de VPH, para poder conocer de este modo posibles modificaciones en la prevalencia de la infección por los distintos tipos que puedan darse.

En segundo lugar, los ensayos clínicos de los que se obtienen las principales asunciones de efectividad también están sujetos a importantes limitaciones, destacando entre otras:

1. La población utilizada en los ensayos no representa suficientemente a la población sobre la cual se propone la vacunación (niñas de 9-14 años). Se han medido los valores de Ac en las niñas para poder extrapolar los resultados de los ensayos clínicos a la población diana de la vacunación, pero la evidencia de eficacia para este subgrupo en los estudios se generaliza a la población vacunal.

Los ensayos miden como resultado variables subrogadas del cáncer, las lesiones preinvasivas CIN1 CIN2, CIN3, no cáncer de cervix, ya que no sería ético esperar sin intervenir ante la aparición de lesiones invasivas, ni eficiente esperar varias décadas entre la intervención y la incidencia de cáncer de cuello uterino. La utilización de los datos de eficacia vacunal

basados en ensayos clínicos que han utilizado una medida subrogada del cáncer de cuello uterino constituye una de las principales fuentes de incertidumbre en los modelos publicados.

2. El análisis por intención de tratar y la consideración de lesiones por otros tipos no vacunales ofrece resultados de eficacia muy inferiores a los asumidos en la mayoría de los estudios de evaluación económica publicados.
3. Falta valorar la eficacia de esta vacuna estratificando los resultados por el principal factor de riesgo para la adquisición de la infección por VPH: la conducta sexual. Tampoco hay datos de eficacia para mujeres de alto riesgo (con más de 5 parejas sexuales), ni en mujeres mayores de 26 años, ni en hombres (57).
4. Los ensayos solo ofrecen resultados en un periodo de seguimiento de 5 años aunque los datos hacen pensar que la eficacia pueda mantenerse en el tiempo y, de hecho, la mayoría de los estudios analizados asumen una inmunidad de por vida. La duración de la protección real frente a lesiones cervicales se irá conociendo a medida que transcurran los años. Hay que destacar que en la actualidad no se disponen de datos fiables sobre la efectividad real de la vacuna en la reducción de la incidencia por cáncer de cuello uterino ni sobre la duración de esta protección.

5.3 Discusión de otros posibles factores que inciden en el coste-efectividad

Para establecer el coste-efectividad incremental de la introducción de la vacunación frente al VPH el comparador natural de dicha intervención es la situación habitual de cribado en el país al que se refiere el estudio. El cribado es una estrategia que se ha demostrado efectiva en la prevención del cáncer de cérvix. Al no incluir la vacuna todos los virus potencialmente oncogénicos, la vacunación nunca podrá sustituir al cribado (55). Pero puede que con la introducción de dicha vacunación sí varíe el momento de comienzo o los intervalos del cribado. Esto ha sido valorado por algunos de los modelos analizados (30)(33). De otra parte, corre el riesgo de que, con la introducción de la misma, las mujeres se sientan falsamente protegidas y descendan las coberturas de cribado actuales (30)(46). Es importante vigilar esta posibilidad porque el coste-efectividad de la vacuna pasa por mantener en el tiempo las tasas de cobertura del cribado (52). Por otro lado, es necesario destacar que cuanto mayor es la cobertura y calidad de las actividades de cribado menor potencial de beneficio tiene la actividad de vacunación y menos eficiente resulta esta intervención.

Además de la capacidad de reducción de las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix, otros resultados potenciales de las vacunas han sido modelizados en algunos de los estudios. Así, se analiza también en 6 de estos (33)(35)(38)(44)(40)(41) la posibilidad de vacunar a los hombres, si bien los resultados obtenidos son poco favorables a esta estrategia. De hecho, un estudio señala como alcanzando cobertura de vacunación alta en mujeres la vacunación en hombres se hace no coste-efectiva (33). Algunos de los estudios incluyen entre los resultados de salud la prevención de las verrugas genitales con la vacuna tetravalente (35)(38)(44)(43)(53). Y finalmente, el efecto de las vacunas sobre otros cánceres relacionados con el VPH distintos del cáncer de cuello de útero (pene, vulva, vagina, ano, orofaringe) es discutido en varios estudios (43)(44), y se señala como no tener en cuenta estos efectos infraestima la efectividad de la vacunación.

Ninguno de los modelos publicados incorpora información de las tendencias observadas en la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en las respectivas poblaciones y mantienen en el periodo de observación las tasas actuales, lo que sobreestima el potencial impacto de la vacuna. Tampoco se incorporan los potenciales mejoras esperables en las próximas décadas en la capacidad diagnóstica y terapéutica del cáncer de cuello uterino, dado el amplio periodo de latencia desde la vacunación a la observación de los primeros efectos sobre la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino.

Faltan estudios contextualizados en África, donde aún se desconoce la eficacia de la vacuna en una población con altas tasas de incidencia de cáncer de cérvix y donde hay numerosos cofactores que podrían alterar dicha eficacia, como la infección por VIH, desnutrición, etc. (57).

Finalmente, cabe resaltar que los estudios de evaluación económica adoptan un diseño que permite integrar evidencias de distintos tipos y permiten generar información con potencial utilidad en la toma de decisiones políticas, en este caso relacionadas con la salud pública. Recientemente se ha publicado un artículo que aboga por la colaboración entre las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) europeas, poniendo como ejemplo la diversidad de los trabajos realizados y de las decisiones políticas tomadas en la vacunación frente al VPH (56). Más en concreto, se pone de relieve que no siempre concuerdan las conclusiones de las AETS con las decisiones finalmente adoptadas por las autoridades sanitarias. Así, en Dinamarca, Irlanda y Noruega se concluye que la vacunación es coste-efectiva, y se decide vacunar a las niñas y financiar públicamente esta intervención; en Austria se concluye que la vacunación produce escasa reducción en la morbilidad y acarrea grandes costes, y se decide incluir la vacuna en el calendario para ambos sexos aunque no se financia; en Bélgica se concluye que la estrategia de vacunación tiene un coste-efectividad muy ajustado y se decide incluir y financiar la vacunación; en Suecia se concluye que hay evidencia insuficiente para recomendar la vacunación pero se incluye en el calendario vacunal y se financia a cargo de fondos públicos.

5.4 Limitaciones del estudio

La estrategia de búsqueda bibliográfica se limita al periodo 2005-2010, si bien se han incluido algunos estudios relevantes publicados con anterioridad y referidos en revisiones anteriores y publicaciones recuperadas. La estrategia de búsqueda ha sido inicialmente muy sensible y poco específica en los distintos repertorios, lo que ha obligado a descartar numerosos estudios no relacionados con los objetivos del presente trabajo. El período es el que comprende el debate internacional sobre la conveniencia de la introducción de la vacunación y que ha antecedido al proceso de autorización y comercialización de las vacunas disponibles. Es posible que otros estudios hayan sido publicados en lenguas no incluidas. Los grupos que han venido publicando en esta área están muy relacionados entre sí y es poco probable que estudios de calidad no recuperados puedan modificar sustancialmente los resultados de este trabajo.

El trabajo se centra en las evaluaciones de las vacunas en niñas adolescentes y los efectos de protección frente a lesiones cervicales y cáncer de cuello uterino, comparando con la estrategia de cribado. Se han excluido otras estrategias de vacunación, sobre otras poblaciones, otros efectos de salud u otros comparadores.

Los instrumentos de extracción de datos aplicados y la selección de elementos para la descripción y comparación no es exhaustiva, si bien creemos recoge datos esenciales destacados en las guías de lectura crítica de estudios de evaluación económica.

El instrumento de valoración de la calidad utilizado es un instrumento de desarrollo reciente y aún no consolidado como estándar internacional, si bien cuenta con un proceso de desarrollo y revisión rigurosos y la participación y apoyo de numerosos expertos y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, y se basa en instrumentos previos con importante apoyo de agencias internacionales.

1.6 CONCLUSIONES

La posibilidad de incorporación de las vacunas disponibles frente a la infección por VPH en los calendarios vacunales ofrece una nueva oportunidad para la prevención primaria de las lesiones relacionadas con los tipos vacunales, en especial el cáncer de cérvix uterino.

En el análisis de los estudios que evalúan el coste-efectividad de la introducción de la vacunación en diferentes países, se aprecian importantes variaciones en los resultados a los que se llega, obteniéndose un ICER en los modelos Markov que es de 5.945-40.298 euros/LYG y en los modelos dinámicos es de 2.061-56.923 euros/LYG. En cuanto a la razón de coste utilidad incremental (ICUR), en los modelos Markov es de 6.493-53.500 euros/QALY y en los dinámicos de 1.971-26.139 euros/QALY.

El amplio rango de resultados de eficiencia obtenidos puede atribuirse a la diferente complejidad de los tipos de modelo utilizados, la diversidad de las asunciones adoptadas en los distintos estudios y al diferente contexto epidemiológico y económico en el que se desarrollan.

La mayor parte de estudios analizados concluyen que la introducción de la vacunación contra el VPH en niñas adolescentes es una estrategia coste-efectiva, en comparación con la práctica habitual de cribado desarrollada en cada uno de los países analizados.

El análisis de los estudios evidencia la existencia de importantes incertidumbres en la modelización de la historia natural de la enfermedad, tanto de la infección por VPH como del cáncer de cuello uterino, así como sobre la eficacia de la vacuna, la duración de la protección y posterior necesidad de dosis de recuerdo y sobre el grado de aceptación y coberturas alcanzadas. La efectividad real de las vacunas para reducir las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino es aún desconocida. Se aprecian asimismo importantes variaciones en los contextos asistenciales y de cribado de cada uno de los sistemas de salud donde se han realizado estos estudios.

Dado el corto periodo de seguimiento de los ensayos clínicos disponibles es importante que una vez introducida la vacuna en el calendario se establezca un sistema de vigilancia que valore la efectividad y seguridad de la vacuna con el paso de los años, y garantice las coberturas vacunales y de cribado adecuadas.

II. EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LA VACUNACIÓN CONTRA VPH PARA LA PREVISIÓN DE CÁNCER DE CÉRVIX UTERINO EN ESPAÑA

II.1 JUSTIFICACIÓN

Las limitaciones a la generalizabilidad de los resultados de los ensayos clínicos y de los estudios de coste efectividad publicados, hacen recomendable la realización de estudios en contextos propios, utilizando estimaciones de riesgos, costes y efectos específicos de nuestra región, recogiendo las variaciones geográficas en la prevalencia e historia natural de la infección y la incidencia y mortalidad por cáncer (la infección por VPH, el LSIL, HSIL, el cáncer y los estados de regresión y de curación); los tipos de VPH circulantes; la situación del cribado; la edad de inicio y los comportamientos sexuales de la población; la aceptación de la vacuna; coberturas vacunales con otras vacunas existentes a la misma edad y siempre específicos para los tipos virales oncogénicos establecidos en las vacunas. Estos estudios deben comparar en cada país, el coste-efectividad de la inclusión de la vacuna en comparación con la situación actual de cribado, diagnóstico y tratamiento de las lesiones y cáncer de cuello uterino, la razón de coste-efectividad incremental de añadir la intervención de vacunación en la situación actual de cribado.

Hay algunas cuestiones todavía sin resolver en cuanto a la vacuna, que se considera segura, inmunógena y eficaz en la prevención de infección por VPH vacunables y lesiones asociadas en los primeros 5 años: la duración de la inmunidad, la necesidad de dosis de recuerdo, la protección cruzada frente a otros tipos oncogénicos; la posible existencia de remplazo de los tipos de HPV oncogénicos una vez introducida, la edad de vacunación (máximo potencial preventivo) y el efecto de protección en otros grupos poblacionales (de alto riesgo, inmunodeprimidos, pacientes VIH, mujeres mayores de 26 años, hombres).

En los modelos propuestos para la evaluación de coste efectividad de la vacuna se asume que la vacuna reduce pero no elimina el riesgo de cáncer cervical (otros tipos VPH oncogénicos, eficacia menor de 100%, otros tipos histológicos, coberturas, etc.). En los países en los que existen programas de cribado, la vacuna puede reducir significativamente el riesgo de cáncer asociado a VPH 16/18 y a cáncer invasivo de cuello uterino, aunque la magnitud de los beneficios clínicos potenciales depende de la efectividad de los programas de cribado implantados.

La edad de vacunación, la asunción sobre la eficacia y duración de la protección y la cobertura de vacunación alcanzada influirán en los costes y los beneficios relativos de la prevención primaria. El coste efectividad de la vacuna depende del coste de la inmunización individual, del número de dosis necesarias, la necesidad de dosis de recuerdo y la duración de la inmunidad.

La magnitud potencial en la reducción del cáncer cervical dependerá en gran medida de el riesgo de infección y lesiones asociadas al VPH en cada país y de la efectividad actual y futura de los programas de cribado implantados.

Existen importantes áreas de incertidumbre y falta de información que afectan a las principales asunciones de los modelos propuestos de transmisión de la infección

VPH, la historia natural de la infección y lesiones asociadas, riesgos específicos por edad y localización geográfica de infección, progresión y regresión, factores epidemiológicos específicos asociados a la progresión de las lesiones. También persisten importantes incertidumbres sobre: la efectividad real de la vacuna atendiendo a medidas de resultado finales (no intermedias o subrogadas) como son la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello de útero, la duración del efecto protector, la protección cruzada frente a otros tipo VPH, el posible remplazo por tipos oncogénicos no vacunables y la correlación del nivel de anticuerpos con el grado de protección.

Por otro lado, el amplio horizonte temporal desde la vacunación de una cohorte hasta la observación de resultados relevantes para la salud se modela habitualmente asumiendo un entorno sin cambios en el riesgo de infección y en el manejo diagnóstico y terapéutico del cáncer de cuello uterino, lo que es poco probable y puede afectar a los beneficios potenciales de la intervención.

En comparación con los países de nuestro entorno de los que disponemos de aproximaciones a la evaluación de la eficiencia de esta intervención, la incidencia del cáncer de cérvix es una de las más bajas del mundo y de la propia Europa; los costes de los servicios (asistencia a la morbilidad generada por el papiloma) son comparativamente menores; los costes de recursos humanos son muy diferentes a los utilizados en estudios realizados en EE.UU, la provisión de la intervención (pública o privada) es diferente a países como Bélgica, Francia o Austria (en éste último el coste de la vacunación es asumida por los pacientes); existen diferencias en las estrategias de los programas de cribado, oportunista en nuestro país y organizada desde los años 60 en países como Finlandia, Suecia, Dinamarca e Islandia.

El actual contexto de limitación de recursos económicos refuerza la exigencia de evidencias sobre la seguridad, la efectividad y la eficiencia que avalen la puesta en marcha de nuevas intervenciones sanitarias.

II.2 OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Los objetivos del estudio son:

La evaluación económica (coste-utilidad) de la introducción de un programa público de vacunación frente a VPH con vacuna tetravalente (3 dosis más recuerdo) en una cohorte de niñas de 12 años en España, en comparación con la situación actual de cribado y manejo de lesiones del cuello uterino sin vacunación.

La obtención del ratio coste unidad incremental (ICUR) de la implementación de la vacuna.

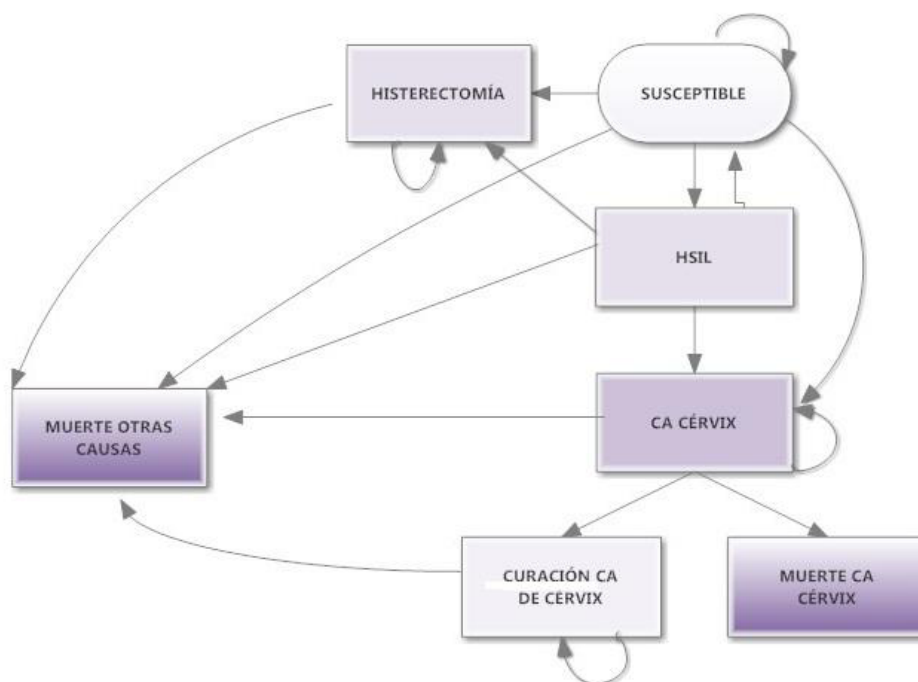
El análisis de sensibilidad univariable y multivariable usando rangos razonables de variación de las variables seleccionadas como más determinantes de la eficiencia.

II.3 MÉTODOS

Para la construcción y análisis del modelo markoviano para la valoración del coste utilidad se utilizó el programa informático Tree Age Pro-2011.

3.1 Diseño del modelo

Figura II.3.1 Algoritmo representativo de los estados de salud y las transiciones propuestas en el modelo



Los estados de salud que comprende el modelo son los siguientes:

- Susceptible, del que parten todos los individuos en la cohorte dinámica, referido a una mujer sana, sin displasia cervical.
- Lesión cervical de alto grado (HSIL), que comprende tanto el CIN2 y el CIN3 como el estadio 0 de la clasificación TNM.
- Cáncer de cérvix: que comprende desde el estadio 1 hasta el estadio 4B de la clasificación TNM.
- Histerectomía con extirpación del cuello del útero por indicaciones distintas a HSIL o Ca de cérvix.
- Curación de Ca Cérvix, definido como la supervivencia al menos de 5 años después de la detección del cáncer.
- Muerte por Ca de Cérvix, tanto por la propia neoplasia como por las complicaciones asociadas al tratamiento.
- Muerte por otras causas: muerte por causas diferentes al Ca de cérvix o a sus complicaciones.

Tabla II.3.1 Estados de salud y posibles transiciones para el modelo

ESTADO	TRANSICIONES
Susceptible	Susceptible, HSIL, Ca de cérvix, Muerte por otras causas, Histerectomía
Lesión cervical de alto grado (HSIL)	Susceptible, Ca de cérvix, Histerectomía, Muerte por otras causas
Cáncer de cérvix	Ca de cérvix, Muerte Ca de Cérvix, Muerte por otras causas, Curación
Histerectomía	Muerte otras causas
Curación de Ca Cérvix	Muerte otras causas
Muerte por Ca de Cérvix	Absorbente
Muerte por otras causas	Absorbente

Algunos estados como muerte por cáncer de cérvix o muerte por otras causas, son estados absorbentes, es decir, el individuo deja de circular, de transitar por el modelo.

Un ciclo de Markov en este modelo corresponde con un año. Es decir, las personas permanecen en un estado determinado un año. Luego pueden hacer una transición a otro estado o permanecer en el mismo de acuerdo a las probabilidades dadas, que a su vez dependen de la ocurrencia de eventos durante ese año.

Ramas de vacuna más cribado frente a sólo cribado

El modelo diseñado dispone de dos ramas diferentes (cribado y vacuna más cribado con estados de transición idénticos en cada una de ellas), se han dispuesto dos nodos de Markov que simulan todos los eventos de interés que pueden ocurrir en cada una de las ramas.

En este modelo cada individuo de la cohorte se encuentra en cada ciclo en un estado definido de salud. El horizonte temporal del análisis se divide en intervalos o periodos iguales y significativos de tiempo (en este caso de un año), según la evolución natural de la enfermedad considerada, que se denominan ciclos de Markov, durante los cuales se supone que el individuo sólo puede hacer una transición de un estado a otro. La probabilidad neta que tiene un sujeto de realizar una transición hacia otro estado de salud recibe el nombre de “probabilidad transicional” y solo depende del estado de salud en el que se encuentre, no del tiempo de permanencia en el mismo.

El presente estudio de evaluación económica encuadrado en los modelos markovianos es analizado y resuelto mediante dos procedimientos: la simulación con cohortes y el procedimiento de Montecarlo. La simulación con cohortes constituye la representación más intuitiva de los procesos markovianos. En ella se considera que al comienzo del proceso en cada estado existe una cohorte de individuos (de tamaño discrecionalmente elegido) que deben ser distribuidos, a lo largo del tiempo y mediante una rutina secuencial de reparto probabilístico, entre todos los estados previamente considerados. La resolución del modelo mediante el procedimiento de Montecarlo se lleva a cabo mediante miles de simulaciones en las que se modifican aleatoriamente (en un rango de variación razonable y justificado) los valores de las variables más relevantes y se obtiene un valor medio de resultado para cada ensayo.

3.2 Asunciones generales y definición del modelo base

Definición y características de la población a vacunar y horizonte temporal de medición de los efectos

De la población de 11 años a 1 de enero de 2011 según el INE, se extrajo la muestra de niñas que transitaron en el modelo (una cohorte de 210.946 niñas). La cohorte es seguida hasta los 85 años (74 años de seguimiento), registrando todos los eventos relacionados con el cáncer de cuello de útero y las muertes por cualquier otro motivo.

Selección de tasas de descuento

Se debe considerar la valoración de costes y resultados en la evaluación de tecnologías sanitarias tomando como referencia un año base y actualizando los flujos futuros de costes y resultados al año elegido como base, mediante la aplicación de una tasa de descuento. En nuestro modelo base contemplaremos una tasa de descuento anual del 3% para los resultados básicos (costes y utilidades).

La cuestión sobre si se debe descontar costes y efectos a la misma tasa y la propia elección del valor de la tasa de descuento no son cuestiones sobre las que exista consenso en la comunidad científica. Por tanto, cualquier propuesta que se haga en un sentido o en otro será discutible. No obstante, sí existe consenso en que el emplear un criterio homogéneo en todos los trabajos de evaluación económica mejora la comparación de los mismos y es un factor clave en la transferibilidad de los resultados.

Se podría entrar en inconsistencias lógicas si no se descuentan costes y resultados, por lo que se recomienda descontar ambos y aplicar la misma tasa. Se recomienda que se descuenta tanto costes como resultados cuando el horizonte temporal sea mayor de un año.

En cuanto a la elección del valor de la tasa de descuento, éste debería recoger lo más acertadamente posible el coste social de oportunidad de renunciar a un consumo presente a cambio de invertir recursos para obtener un rendimiento futuro.

Se recomienda emplear una tasa del 3% para descontar tanto costes como efectos sobre la salud como referencia para el análisis principal.

En distintas propuestas de buenas prácticas y de estandarización metodológica adoptadas en varios países por instituciones y agencias públicas de evaluación se constata que las tasas de descuento aplicadas se encuentran entre el 3% y el 5%. Se recomienda que en el análisis de sensibilidad se modifique la tasa empleada en el caso base, incluyendo el 0% para resultados y variaciones entre el 3% y el 5% en costes y resultados (58).

Selección de perspectiva de evaluación

El análisis se ha realizado desde la perspectiva del financiador, en nuestro caso, del Sistema Nacional de Salud.

3.3 Selección de variables y valores de entrada en el modelo

Incidencia de lesión intraepitelial de alto grado (CIN2 y CIN3)

Las tasas de incidencia de lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL) se han calculado a partir de los casos estimados de CIN2 y CIN3 por Castellsagué et al (59). Éste estudio reúne datos de 6 Comunidades Autónomas que representan el 69% de la población española y se asume como referencia por el tamaño de la población y distribución geográfica de la misma.

La distribución entre CIN2 y CIN3 es la siguiente: CIN 2: 0,48; CIN 3: 0,52.

La distribución de HSIL por grupos de edad la tomamos del estudio presentado por Otero-Motta et al.(60).

Incidencia de cáncer de cuello uterino

Se han calculado las tasas de incidencia de cáncer invasivo de cérvix para cada grupo de edad en España a partir de los datos de incidencia presentados en GLOBOCAN 2008 (61). Las tasas aportadas por GLOBOCAN no diferencian los tipos histológicos de cáncer por lo que se ha realizado una ponderación de estas tasas con los datos de distribución de cáncer por tipo histológico y grupos de edad presentados por Pérez-Gómez et al excluyendo los tipos histológicos distintos al cáncer escamoso por ser el más susceptible de ser diagnosticado por las técnicas de cribado (62).

Mortalidad por cáncer de cuello uterino

La mortalidad por cáncer de cérvix en mujeres para cada tramo de edad se obtuvo del INE de 2008.

Tasas de histerectomía

Las tasas de incidencia por grupos de edad de histerectomías se calcularon a partir de datos del CMBD del 2007 obtenidos del portal estadístico del MSSSI. Se han incluido los siguientes códigos de procedimientos del CIE 9: 674, 884, 6851, 6859, 686, 687, 688, 689.

Tasas de mortalidad por cáncer de cuello uterino y mortalidad general

Las tasas de mortalidad general y por tumor maligno del cuello del útero en mujeres se calcularon a partir de datos de defunciones por todas las causas y de defunciones por cáncer de cérvix en mujeres para cada tramo de edad con datos obtenidos del INE correspondientes al año 2008.

Tasas de supervivencia del cáncer de cuello uterino

Se han tomado los datos de supervivencia relativa acumulada del cáncer de cérvix del EUROCARE 4 que analiza datos del periodo 1995-1999. La supervivencia relativa es el ratio entre la proporción de pacientes con cáncer de cuello uterino que sobrevive en un periodo de 5 años independientemente de la causa de muerte. La supervivencia esperada si se considera la mortalidad general en toda la población ajustando por edad, sexo y país o región, puede interpretarse como una estimación de la supervivencia de los pacientes si el cáncer fuera la única causa de muerte.

Cobertura de la vacunación

Valor del modelo base: 0,772 (Ministerio de Sanidad 2011) (63).

Cobertura de los programas de cribado

En el modelo base, se asume un 75 ó 75,6% de cribado habitual en España (64). Posteriormente se ponderó por grupos etarios: 18-25 años (44,8%), 26-35 años (76,7%), 36-45 años (81,5%), 46-55 años (82,8%) y 56-65 años (66,14%).

Eficacia de la vacuna para HSIL

La eficacia de la vacuna está expresada en términos de protección contra las lesiones de alto grado (HSIL) que incluyen CIN2 y CIN3.

La eficacia de la vacuna para reducir las lesiones CIN2+ es del 46% (IC 95%: (24%- 62%)) (25)(26)((65). El valor de eficacia se extrajo de los resultados del análisis por intención de tratar de los ensayos realizados hasta el momento. Se eligió el valor más próximo a la potencial efectividad de la vacuna en la población general (población susceptible, con resultados de serología positivo o no para los tipos vacunables antes de la vacunación, con irregularidad en cuanto a la asistencia a las visitas médicas y a la cumplimentación de las 3 dosis de la vacuna).

Eficacia de la vacuna para prevenir el cáncer de cérvix

Conceptualmente la eficacia de la vacuna contra el cáncer de cérvix en nuestro modelo se refiere al porcentaje de mujeres vacunadas en las que potencialmente se evitaría un cáncer de cérvix. Se ha utilizado la fracción de cánceres de cuello uterino diagnosticados en España en los que se detecta la presencia de serotipos de VPH 16 y 18, cuyo valor es de un 74% (66).

Costes de vacunación inicial (3 dosis) más dosis de refuerzo a 10 años

El coste de la vacuna Gardasil considerado para nuestro estudio es el PVL (precio de venta laboratorio) debido a que es el mismo fabricante el que provee directamente a las autoridades sanitarias para la vacunación y que es 104 euros por dosis (envase, una jeringa precargada y dos agujas).

Se asume la vacunación dentro de los programas de inmunización de las comunidades autónomas. En este marco, el coste de la administración por dosis sería de 1,45 euros (67).

En nuestro modelo contemplamos la necesidad de una dosis de recuerdo a los 10 años, que se administraría en el contexto de la atención sanitaria, con un coste de administración de 12,84 euros (base de datos SOIKOS, 2006) (67).

Costes de cribado

El valor de los costes del cribado se elaboró, tras ponderar los costes generados por la administración de la propia prueba de cribado y la visita posterior para comunicación de resultados. Se asigna un total de 73,27 euros: 15, 67 euros (SOIKOS 2006) del test de cribado más 52 euros de la consulta ginecológica (Tarifa oficial CAM 2009). Los valores se han actualizado a 2012.

Costes del tratamiento de lesiones cervicales de alto grado

Los costes del tratamiento de HSIL se han calculado de acuerdo con las recomendaciones de Guías de manejo de las lesiones precancerosas (SOIKOS 2006; Nomenclator 2006; Memorial Hospital Lluís Alcanyis 2000; Boletín Oficial Castellón de la Plana 2004; Mata et al.).

Costes de tratamiento de cáncer cervical

Coste de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cáncer con diagnóstico citológico: 7.469,73 €.

Coste del diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer con diagnóstico histológico: 8.400,74 €.

El coste total se ponderó según la distribución del tipo de diagnóstico (68)

3.4 Otros valores y asunciones del modelo

Porcentaje de FIGO I: 49,3%.

Porcentaje de FIGO II al IV: 50,7% (64).

Estos valores fueron extraídos de la Encuesta de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia referente al cáncer invasivo de cérvix en España en 1995. En concreto ellos encuentran entre los cuestionarios cumplimentados por 45 hospitales, los cuales informaron de 633 casos, 283(49,3%) de los casos se diagnosticaron en estadio I, 158(27,5%) en estadio II, 93(16,2%) en estadio III y 27(4,6%) en estadio IV (67).

Coste del diagnóstico, tratamiento y seguimiento HSIL CIN2: 1.861,59 (68).

Coste del diagnóstico, tratamiento y seguimiento HSIL CIN3: 2.393,03 (68).

Porcentaje CIN2: 0,48 (68).

Porcentaje CIN3: 0,52 (68).

Coste de histerectomía: 5.049,57 euros (46).

Porcentaje de cáncer por citología: 0,368 (46).

Porcentaje de cáncer por histología: 0,632 (46).

Utilidad en cuanto al CIN2 o CIN3 en 2 meses: 0,8658 (47).

Utilidad en cuanto al FIGO1 durante 5 años: 0,7598 (47).

Utilidad en cuanto al FIGO 2-4 durante 5 años: 0,6693 (47).

Utilidad perdida CIN2 o más: 0,225 (52).

Utilidad tras cito cribado rutinario, 1 mes: 0,9764 (47).

Utilidad tras diagnóstico HSIL, 2 meses: 0,9062 (47).

Tabla II.3.2 Resumen de los valores y asunciones del modelo base con sus respectivas fuentes

VARIABLES DEL MODELO	VALORES	FUENTES
Cobertura de vacunación	0,772	(63)
Coste de administración de vacuna inicial	1,66	(47)
Coste de administración de vacuna recuerdo	14,7	(47)
Coste del proceso cáncer citología	7.479,73	(68)
Coste del proceso cáncer histología	8.400,74	(68)
Coste del cribado	73,27	Elaboración propia
Coste histerectomía	5.049,57	(68)
Coste del proceso HSIL/CIN2	1.861,59	(59)
Coste del proceso HSIL/CIN3	2.393,03	(59)
Duración de la protección	90	(47)
Edad de inicio	11	Opción propia
Porcentaje de cáncer citología	36,8	(68)
Porcentaje de cáncer histología	63,2	(68)
Porcentaje de CIN2	48	(59)
Porcentaje de CIN3	52	(59)
Porcentaje de FIGOI	49,3	(67)
Porcentaje de FIGO II a IV	50,7	(67)
Tasa de descuento para los costes	0,03	(58)
Tasa de descuento para las utilidades	0,03	(58)
Utilidad CIN2 o CIN3 (2meses)	0,8658	(47)
Utilidad FIGO I (5 años)	0,7598	(47)
Utilidad FIGO II a IV (5 años)	0,6693	(47)
Utilidad perdida $\geq$ CIN2	0,225	(52)
Utilidad tras cito cribado rutinario (1mes)	0,9764	(47)
Utilidad tras diagnóstico HSIL (2meses)	0,9062	(47)
Eficacia de la vacuna par HSIL (RR) (2 meses)	0,54	(52)
Eficacia de la vacuna para Ca. Cérvix (RR)	0,262	(66)

II.4. RESULTADOS

4.1 Caso base

Tabla II.4.1 Resultados de coste-utilidad del caso base

	COSTE DE LA ESTRATEGIA	COSTE INCREMENTAL	AVAC	UTILIDAD INCREMENTAL	ICUR
CRIBADO	1185,622		27,245		
CRIBADO + VACUNA	1412,997	227,3744	27,252	0,00653	34775,6069

El coste medio por paciente a lo largo de todos los ciclos fue de 1.185,62 € para la trayectoria cribado y 1.412,99 € para la trayectoria cribado más vacuna.

La utilidad generada por cada estrategia viene dada en AVAC (Años de vida ajustados por calidad) y cada uno de los AVAC es un año de vida ganado adicionalmente con la “salud perfecta”.

El Ratio Coste Utilidad Incremental (ICUR) fue de 34.775,60 €, lo que hace de la estrategia una alternativa asumible. El umbral de razonabilidad social en el que se mueven los modelos de evaluación económica, utilizan rangos entre los 30.000 y los 45.000 euros por cada año de vida ganado adicionalmente gracias a la intervención aplicada. Dentro del rango, se subdivide en estrategias que caen por debajo de los 30.000 (altamente coste-útiles), entre los 30.000 y los 45.000 (coste-útiles) y por encima de los 45.000 (no coste-útiles)(48). La aplicación de un umbral no sigue una metodología generalmente aceptada y existen importantes diferencias entre países. Se puede expresar como que “cada año de vida ajustado por calidad” adicional ganado gracias a la estrategia cribado + vacuna, tiene un coste de 34.775,60 €”.

Figura II.4.1 Coste medio por paciente a lo largo de todos los ciclos para cada trayectoria versus años de vida ganados con "salud excelente"

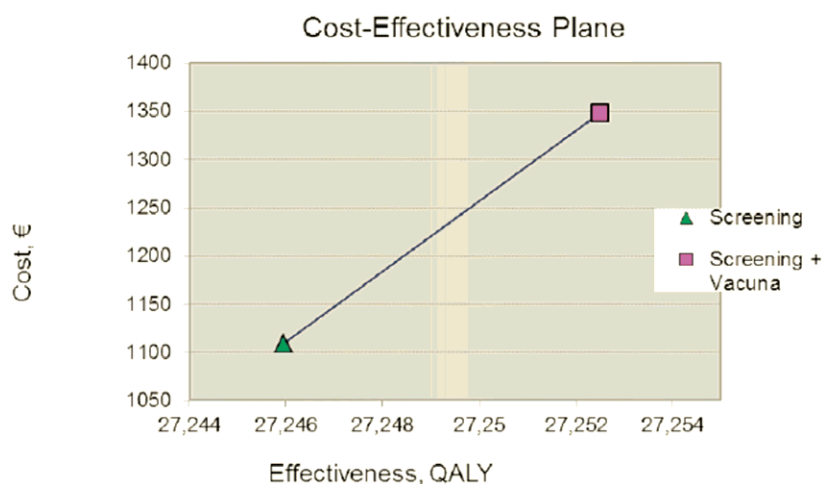
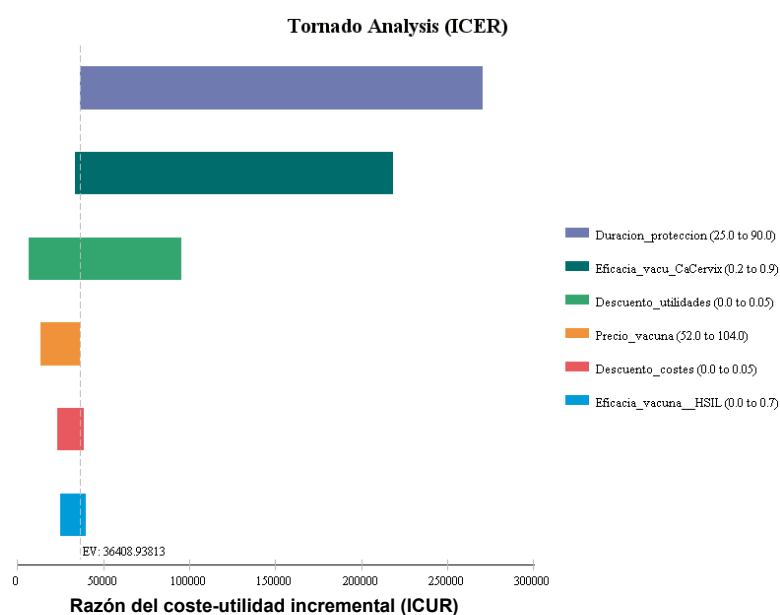


Figura II.4.2 Gráfico resumen de la variación del RCUI (ICUR) atendiendo a las variaciones en el rango de los parámetros incluidos en el análisis de sensibilidad univariable



Esta representación gráfica expresa la variabilidad de los valores obtenidos de ICUR a lo largo del rango de las variables seleccionadas para el análisis de sensibilidad univariable. La línea vertical se sitúa en el umbral de aceptación del ICUR. Se observa que la duración de la protección, la eficacia de la vacuna para el cáncer de cérvix, las tasas de descuento y en menor medida, la eficacia de la vacuna para HSIL, tienen un gran impacto sobre el ICUR. El desplazamiento del precio de la vacuna hacia los valores menores del rango, lograrían reducir de forma importante el ICUR, facilitando la adopción de la intervención.

4.2 Análisis de sensibilidad probabilístico

A través del análisis de sensibilidad probabilístico se asignan rangos y distribuciones de probabilidad a las variables sometidas a incertidumbre, y se les asignan valores aleatorios con el fin de obtener una distribución de probabilidad de los ICUR.

Para este análisis se seleccionaron las siguientes variables: cobertura de vacunación (1 variable), coste cáncer (2 variables: citológico e histológico), coste de histerectomía (1 variable), eficacia de la vacuna para HSIL en términos de RR (1 variable), eficacia de la vacuna para el cáncer de cérvix (1 variable) y las utilidades (3 variables: utilidad FIGO I, utilidad FIGO II, III, IV y utilidad CIN2+). Estas variables fueron seleccionadas por su relevancia e impacto en el ICUR y por ser su distribución de probabilidad conocida, por estudios previos.

Después de escoger estas variables, se les asigna un tipo de distribución o un rango de distribución (valores máximos y mínimos). Se llevan a cabo 10.000 simulaciones y en cada simulación se toma un valor distinto para cada variable dentro del intervalo estipulado. Para estos intervalos, el valor central de los mismos para cada variable será el tomado en el caso base.

Tabla II.4.2 Costes y utilidades para las dos estrategias, media, desviación estándar, valor máximo y valor mínimo

	ESTADÍSTICO	ESTRATEGIA	VALOR
COSTE	MEDIA	CRIBADO	1185,92
		CRIB+VACUNA	1413,50
COSTE	SD	CRIBADO	59,82
		CRIB+VACUNA	61,94
COSTE	VALOR MÁXIMO	CRIBADO	1407,44
		CRIB+VACUNA	1661,38
COSTE	VALOR MÍNIMO	CRIBADO	990,84
		CRIB+VACUNA	1217,58
UTILIDADES	MEDIA	CRIBADO	27,24
		CRIB+VACUNA	27,25
UTILIDADES	SD	CRIBADO	0,0040
		CRIB+VACUNA	0,0049
UTILIDADES	VALOR MÁXIMO	CRIBADO	27,26
		CRIB+VACUNA	27,26
UTILIDADES	VALOR MÍNIMO	CRIBADO	27,22
		CRIB+VACUNA	27,22

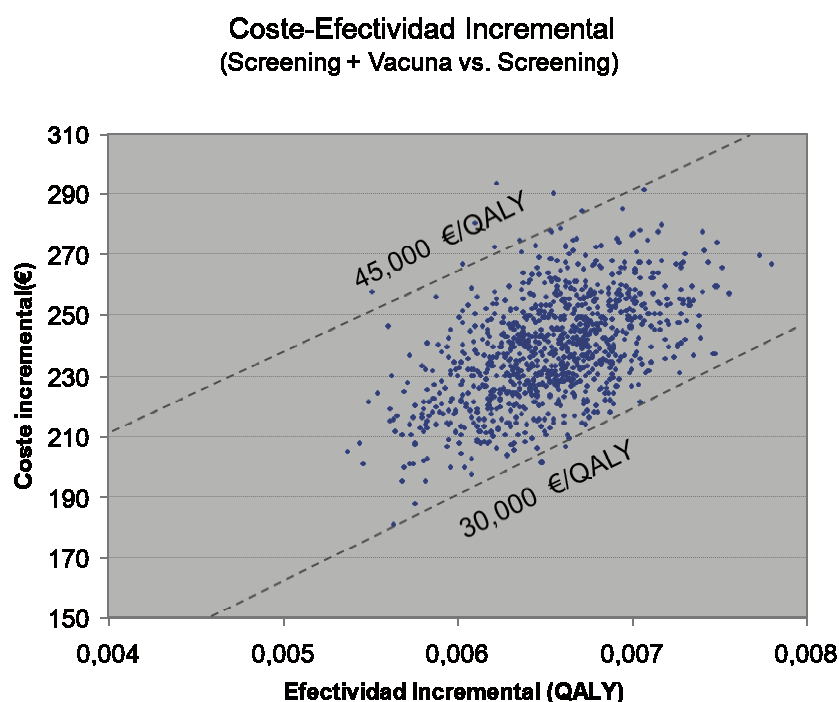
En cuanto a los costes, observamos claras diferencias entre ambas estrategias, lo que no ocurre a la hora de analizar los efectos.

Tabla II.4.3 Tabla resumen de resultados de ICUR

MEDIA	34845,57
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	2224,01
VALOR MÁXIMO	45777,05
VALOR MÍNIMO	28084,53

En media tras las 10.000 simulaciones, tendríamos un ICUR de 34.845,57, es decir, que “jugando” con los diferentes parámetros a estudio dentro de los rangos estipulados, se obtendría en media un ratio coste utilidad dentro de valores asumibles.

Figura II.4.3 Coste incremental frente a utilidad incremental.
WPT: Willingness to pay (disponibilidad a pagar)

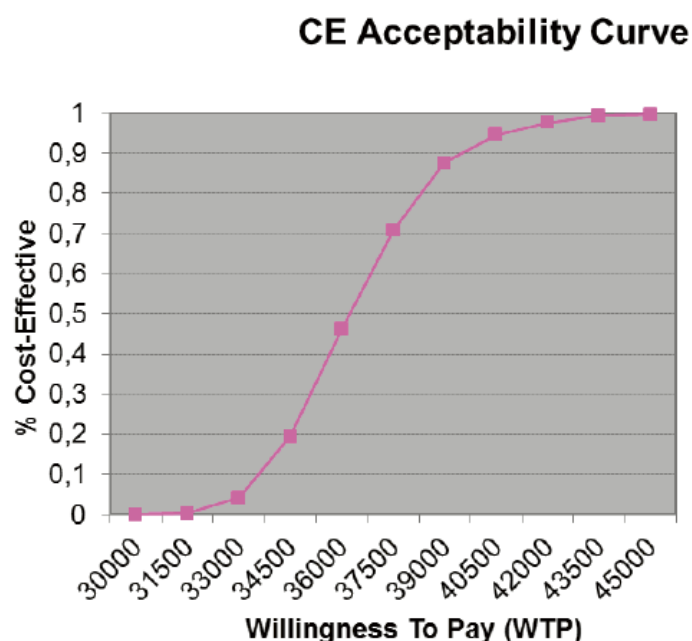


En esta gráfica en la que se enfrentan el coste incremental y la utilidad incremental, se observa la distribución de puntos que representan los resultados de ICUR obtenidos en las distintas simulaciones. Las dos líneas discontinuas dibujadas en el gráfico representan los umbrales de razonabilidad social para los ICUR correspondientes a 45.000 € por AVAC y a 30.000 € por AVAC y vemos que acotan la mayoría de los puntos de resultados ICUR. La mayoría de los resultados de las simulaciones ofrecen resultados dentro de estos dos umbrales de aceptación.

En el análisis de sensibilidad se emplea el término robustez para hacer referencia a la capacidad que tiene un proceso de decisión para permanecer relativamente inalterable, cuando experimentan variaciones sustanciales los factores que afectan a

las estrategias de decisión. La tolerancia a las variaciones de los parámetros de un modelo de decisión se considera sinónimo de robustez. La aceptación social del rango de los resultados de ICUR obtenidos daría robustez a la decisión de adopción de la estrategia de vacunación más cribado.

Figura II.4.4 Curva de aceptabilidad de los valores de ICUR. Probabilidad de aceptación como coste-útil en función de la disponibilidad a pagar



Esta gráfica expresa el porcentaje de simulaciones cuyos resultados en ICUR, se encuentran por debajo de cada uno los posibles umbrales de aceptación. Se puede concluir que casi el 100% de los valores están comprendidos entre el umbral superior de 45.000 euros por AVAC, y el inferior de 30.000 euros por AVAC. Si nuestro umbral de decisión estuviera por debajo de este último concluiríamos que la estrategia de vacunación más cribado no alcanza la eficiencia exigida.

II.5 DISCUSIÓN

Los estudios de evaluación económica que utilizan modelos y simulaciones presentan limitaciones conocidas. Algunos de los métodos utilizados en estos modelos constituyen aún temas de debate internacional. La necesidad de realizar asunciones sobre el valor de variables para las que no existen datos fiables o evidencias contrastadas, y las dudas razonables debidas a la fiabilidad de las fuentes de información y la traslación de datos de otros contextos no directamente generalizables limitan el valor de estos estudios. El diseño de estos modelos y la interpretación de los resultados están muy abiertos a los intereses y a la subjetividad del evaluador. Respecto a la variabilidad de los datos, las cuestiones relativas al tratamiento de la incertidumbre se han abordado mediante el empleo de análisis de sensibilidad. La incertidumbre derivada de los métodos aplicados, se ha resuelto mediante el sometimiento a estándares metodológicos. Respecto a los problemas que puedan generar tanto la generalización como la extrapolación, no existen reglas generales, pero sí es necesario ser prudentes y rigurosos.

En este estudio se ha adoptado la perspectiva del financiador o del Sistema Nacional de Salud, dado que la decisión en nuestro contexto español es para el Sistema Nacional de Salud, y es la perspectiva del financiador.

Las utilidades empleadas se han obtenido de un estudio realizado entre estudiantes universitarios de EEUU (47) y las utilidades perdidas de CIN2+ de estudios internacionales (52). Hubiera sido apropiado el uso de utilidades obtenidas en una población española y de datos locales sobre el tiempo que se permanece en un estado de salud determinado, lo que reflejaría con más precisión la morbilidad asociada a CCU y CIN. Sin embargo, no existen datos publicados al respecto (47).

Se ha utilizado un modelo de cohorte, simulando la progresión de la enfermedad para una sola cohorte a lo largo de su esperanza de vida estimada (85 años). Esto podría subestimar ciertas ventajas de la vacunación frente al VPH en la población que tienen en cuenta otros modelos dinámicos. Una de las principales limitaciones del modelo de cohorte es que no tiene en cuenta el efecto de la «inmunidad de grupo», que al reducir la prevalencia de infección por VPH se traducirá en cierta protección en personas no vacunadas derivada de una menor probabilidad de contagio, ni los cambios en la dinámica de población con el tiempo. Además la potencial protección cruzada de la vacuna frente a otros tipos de VPH se asociaría a una mayor reducción en los casos de CCU. Este efecto tampoco lo contempla nuestro modelo. Otros modelos españoles lo han contemplado previamente con la vacuna bivalente (HPV 16 y 18) y la protección cruzada con serotipos 31 y 45 y 52 (69). Por otro lado, también si se aumenta la inmunidad contra los serotipos 16 y 18, se contempla la posibilidad de que otros serotipos carcinogénicos tengan mayores posibilidades de aprovechar el “nicho vacante” (70).

Una limitación del modelo es establecer la cobertura del cribado como un valor constante y no sujeto a variaciones, pues al analizar si el modelo fuera sensible o no a la variación de coberturas de cribado adicionales a la implementación de la vacuna, podríamos quizás haber vislumbrado estrategias efectivas (sinergia vacuna cribado). Por otro lado, desconocemos el efecto que la vacunación puede tener en la aceptabilidad y uso del cribado de cáncer de cuello uterino, proporcionando una falsa seguridad que reduzca finalmente las tasas de participación en los programas.

En cuanto a la aplicación en las evaluaciones de un valor umbral de inversión monetaria para la ganancia adicional de un año de vida ajustado por calidad en un contexto de razonabilidad social, no hay una aceptación general de un valor explícito de umbral en el que se basen las recomendaciones de aceptación o de rechazo. La valoración por cada autor del coste-efectividad de una intervención depende de la percepción de lo que es un intervalo aceptable, y ello se ve influido por estimaciones del nivel límite de publicaciones previas, o por intervalos del coste-efectividad (utilidad) de tecnologías financiadas por el SNS, y rara vez por la propia opinión del autor. Este proceso por medio del cual se refiere a umbrales de forma arbitraria y sin fundamento empírico, afecta a la decisión de que una intervención sea aceptada o no.

El umbral del ICUR es un criterio para que los agentes decisores en el ámbito de la salud establezcan prioridades. Es esencial un valor explícito y objetivo del umbral para asegurar una toma de decisiones de coste-utilidad de manera uniforme. En España aún es muy limitada la exigencia de información sobre la eficiencia de las tecnologías sanitarias para la toma de decisiones sobre prestación y reembolsos y, como consecuencia, no existe un criterio explícito y objetivo para el valor del límite

o umbral del ICUR. Los umbrales de razonabilidad social deberían adaptarse a la realidad actual de un mayor déficit público y recortes a las partidas presupuestarias destinadas a Sanidad) frente a la propuesta para años pasados (71). Sería necesario y deseable un consenso entre todos los actores, pacientes, proveedores de servicios sanitarios y aseguradores públicos o privados para fijar este umbral.

En el presente estudio se han aplicado las mismas tasas de descuento para los costes y para las utilidades. Una misma tasa para costes y beneficios penaliza las intervenciones preventivas con respecto a las intervenciones terapéuticas y puesto que las políticas sanitarias, en la mayoría de los países europeos, priorizan la prevención de enfermedades, cabe señalar un descuento diferencial para reflejar las preferencias sociales y de política sanitaria. En nuestro caso, al aplicar unas tasas de descuento del 0% la estrategia se hace más costo-útil. En cambio, al aplicar tasas de descuento al 5% tanto a los costes como a las utilidades, obtenemos un ICUR inasumible (52). En el modelo base se han aplicado tasas de descuento para costes y utilidades del 3% (valor recomendado) y además en el análisis de sensibilidad se han aplicado tasas del 0% y del 5%.

Una de las limitaciones del estudio también es la exclusión de otras estrategias de vacunación. Se ha limitado la vacunación a cohortes concretas de mujeres adolescentes, y excluye a hombres y a otros grupos de edad. La cantidad de mujeres que no se beneficiarán de la vacuna es muy importante, pues sólo se ha aplicado a las últimas cohortes de niñas entre 11 y 14 años. Se seguirán generando unos 2.000 casos anuales nuevos de enfermedad invasiva. En estas mujeres se requerirán esfuerzos adicionales en cuanto a la implementación de un cribado citológico más organizado, focalizado entre los 30 y los 65 años.

El modelo no indaga sobre el potencial preventivo de la vacuna sobre lesiones precancerosas en otras localizaciones como vulva, vagina, ano o pene, sobre el adenocarcinoma in situ o sobre otras lesiones benignas, como las verrugas genitales. Esto supone una infraestimación del valor real de la vacunación.

Hay estudios que sugieren que la incidencia de cáncer de cérvix (CC) está aumentando entre las cohortes más recientes de mujeres en España, lo que no está reflejado en nuestro modelo base. Esto implicaría también un mayor potencial de la vacuna para prevenir cáncer de cérvix (69). Sin embargo existe una tendencia general decreciente de incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix tampoco considerada en el modelo.

Los datos de cribado considerado en el modelo corresponden a la situación actual en España. No se contemplan los cambios sociales y sanitarios que se puedan producir en un horizonte relativamente cercano y que modifiquen las pautas de comportamiento de las mujeres.

Con nuestro modelo base, obtendríamos un ICUR de 3.4475 euros por año de vida ganado adicionalmente gracias a la estrategia conjunta de vacuna más cribado. Estaríamos en el límite del rango de estrategias costo-útiles. Este valor es muy similar al que Thiry (52) presenta en su estudio en Bélgica (32.665 euros por AVAC). Este modelo se diferencia claramente del nuestro en algunas asunciones tal como la duración de la eficacia de la vacuna 15 años con revacunación a los 10 años y cobertura de vacunación del 84%. Kulasingam (46) obtiene un resultado de 33.130 libras (36.083 euros) por AVAC en Reino Unido (con una cifra de eficacia vacunal diferente, del 98% y una cobertura de vacunación del 85%). Langeron (47) presenta

para su estudio español un resultado de 6.493 euros por AVAC (este estudio asume una eficacia del 100%, una duración de la protección para toda la vida y una cobertura de vacunación del 80%); el resto de estudios españoles que nos preceden o bien plantean sus resultados en años de vida ganados (36)(69) o bien como costes sanitarios evitados por la vacunación(70). En el contexto internacional los resultados son radicalmente diferentes en estudios como el de KoK et al. (51) que para Holanda obtienen un ICUR de 53.000 euros por AVAC (estudio que asume una eficacia del 60%, una duración de la protección de 15 años con dosis de recuerdo y una cobertura de vacunación del 84%) y el de Bergeron et al. (42) que para el contexto francés (y con unas asunciones de eficacia de la vacuna del 100% y de una cobertura del 80%) obtiene un ICUR de 8.408 euros por AVAC.

En el análisis de sensibilidad de las variables analizadas, las que mostraron un impacto en el ICUR hasta llevarlo a valores no asumibles, fueron la eficacia de la vacuna para el cáncer de cérvix, la duración de la protección y la tasa de descuento al 5% para costes y para utilidades.

Respecto a la eficacia de la vacuna frente a Cáncer de Cérvix, en nuestro modelo hemos asumido una eficacia el 74%, partiendo de que en los estudios se ha visto que este es el porcentaje que corresponde a los serotipos 16 y 18, es una asunción mucho más realista que la que han utilizado otros estudios (47)(39) que partían de eficacias del 100%. En nuestro análisis de sensibilidad se observó que sólo con eficacias por encima del 75% obteníamos ICUR muy costo-útiles y hasta el 60% para estrategias poco útiles (justamente el valor que utiliza valores más bajos no serían asumibles) (52).

Recordemos que la eficacia de la vacuna que avalan los ensayos clínicos tiene serias limitaciones: presentar los datos de eficacia frente a variables subrogadas como HSIL y LSIL, analizar la vacuna en grupos etarios muy concretos y no representativos de la población y no presentar estratificación de resultados por factores de riesgo asociados.

Respecto a la duración de la eficacia, en el modelo base se utilizó una duración de 90 años. El conocimiento fehaciente de este parámetro sería clave para determinar la eficiencia de la vacuna, pero los ensayos clínicos en los que basamos el conocimiento no nos permiten hablar de largo plazo (más allá de 5 años de eficacia y de presencia de memoria inmunológica). Sería conveniente confirmar la dosis de refuerzo mediante el seguimiento a largo plazo de las mujeres que participaron en los ensayos de la vacuna. En nuestro análisis de sensibilidad, en la opción sin revacunación, una duración de la eficacia por debajo de 40 años entraría en el terreno de estrategias no costo-útiles; en la opción con revacunación a los 10 años una duración de la eficacia por debajo de 45 años no serían costo-útiles. El desconocimiento de la duración de la protección de la vacuna se suele utilizar como exponente de las limitaciones más claras de la vacuna del papiloma.

En el presente estudio se han aplicado las mismas tasas de descuento para los costes y para las utilidades. Una misma tasa para costes y beneficios penaliza las intervenciones preventivas con respecto a las intervenciones terapéuticas y puesto que las políticas sanitarias, en la mayoría de los países europeos, priorizan la prevención de enfermedades, cabe señalar un descuento diferencial para reflejar las preferencias sociales y de política sanitaria (47). En nuestro caso al aplicar una tasas de descuento al 0% la estrategia se hace muy costo-útil. En cambio al aplicar tasas de

descuento al 5% tanto a los costes como a las utilidades, obtenemos un ICUR elevado, como el obtenido por Thiry (52).

Con el análisis probabilístico se confirma que para la mayoría de los rangos de las variables escogidas, el ICUR se encuentra en terreno de estrategia poco coste-útil. La recomendación de la estrategia dependerá del umbral que consensuen los actores que intervienen y de la evidencia que se vaya arrojando sobre los parámetros más desconocidos con los que trabajamos, como la duración de la protección de la vacuna, la permanencia de los serotipos 16 y 18 como mayoritarios o la incertidumbre sobre la dinámica poblacional.

II.6 CONCLUSIONES

Con el modelo base de evaluación económica propuesto se obtendría un ICUR (ratio coste utilidad incremental) de 34.775 euros por año de vida ajustado por calidad ganado adicionalmente gracias a la estrategia cribado más vacunación en relación a la estrategia previa de cribado exclusivamente. En el análisis de sensibilidad, los parámetros que llevaron el ICUR hasta valores por encima de 45.000 euros por cada año de vida ajustado por calidad adicional ganado tras la implantación de la nueva intervención fueron la eficacia de la vacuna frente al cáncer de cérvix, la duración de la eficacia y las tasas de descuento para costes y utilidades. En el análisis probabilístico, el valor medio del ICUR es de 34.845,57 euros por año de vida ajustado por calidad (DE 2.224; valor máximo 45.777; valor mínimo 28.084,5).

El presente estudio proporciona información sobre la variabilidad esperable de los ICUR en el rango de valores de los parámetros sobre los que persiste importante incertidumbre. La duración de la protección, la eficacia en la prevención del cáncer de cérvix y las tasas de descuento para costes y utilidades son parámetros con un gran impacto en el ICUR. Algunos valores posibles de estas variables pueden llevar al ICUR al valores límite de la razonabilidad social. Con variaciones simultáneas de varios parámetros, como cobertura de vacunación, coste de cáncer, coste de histerectomía, eficacia de la vacuna para HSIL, eficacia frente a Cáncer de Cérvix y utilidades, se obtienen ICUR dentro de un rango establecido como asumible.

La estrategia de vacunación más cribado puede ser una opción coste-útil si se cumplen las asunciones y valores asignados a las variables en el caso base. Pero las incertidumbres presentes en este tipo de simulaciones con el desconocimiento actual sobre muchos de los parámetros más relevantes no se pueden obviar: desconocimiento de la duración de la protección, de los serotipos circulantes en un futuro próximo, de los serotipos que ocuparán los nichos libres, de la eficacia real frente a cáncer de cérvix, cambios conductuales desconocidos tras la adquisición de la “falsa seguridad que puede otorgar la vacuna”, invariabilidad de los parámetros en el modelo, evolución de la incidencia del cáncer de cuello uterino y de la eficacia terapéutica en las próximas décadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol 90. Human Papillomaviruses. Lyon: IARC; 2005.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002 cancer incidence. Mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No.5 version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004.
3. Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González A, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 24S3 (2006) S3/1-S3/10.
4. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Eng J Med* 2006; 98: 303-15.
5. Lancey C, Lowndes C, Shah K. Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV 6/11 disease. *Vaccine* 24S3 (2006) S3/35-S3/42.
6. Muñoz N, Bosch FX, Castellsague X, Díaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The International perspective. *Int J Cancer* 2004; 111(2): 278-85.
7. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a metaanalysis. *Br J Cancer* 2003; 88(1): 63-73.
8. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Updating the HPV history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 25S3 (2006) S3/43-S3/53.
9. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(14):1072-9.
10. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 24S3 (2006) S3/11-S3/24.
11. IARC. Handbooks of cancer prevention. Cervix cancer screening. Lyon: IARC Press; 2005.
12. Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska LM, Carli PM, Faivre J et al. EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94-results and commentary. *Ann Oncol* 2003; 14 (Supl.5): v61-118.
13. Gondos A, Chokunonga E, Brenner H, Parkin DM, Sankila R, Borok MZ, et al. Cancer survival in southern African urban population. *Int J Cancer* 2004; 112(5):860-4.
14. Yang BH, Bray FI, Parkin DM, Sellors JW, Zhang ZF. Cervical cancer as a priority for prevention in different world regions: an evaluation using years of life lost. *Int J Cancer* 2004;109(3):418-24.
15. Burchell AN, Winer RL, De Sanjosé S, Franco EL. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 24S3 (2006) S354/S355.
16. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of human papillomavirus infection. *Vaccine* 2006; (Suppl 1): S4-15.
17. De Sanjosé S, Díaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, Bosch FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:453-59.
18. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005; 3656 (9490): 992-8.
19. Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine* 24S3 (2006) S3/67-S3/75.
20. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJL, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. *Vaccine* 24S3 (2006) S3/84 S3/95.
21. Puig-Tintoré LM, de Sanjosé S, Méndez C, Cortés X, Torné A, Roura E et al. Prevencióncsecundaria: situación actual del cribado del cancer de cuello uterino en España. In: de Sanjosé S, García A, editors. *El virus del papiloma humano y cáncer: Epidemiología y Prevención*. EMISA, Madrid; 2006. p 131-40.
22. IARC. Handbooks of cancer prevention. Cervix cancer screening. Lyon: IARC Press; 2005.

23. Puig-Tintoré LM, Cortes J, Castellsague X, Torne A, Ordi J, de Sanjosé SS, et al. Prevención del cancer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol* 2006;49(suppl 2): 5-62.
24. Grupo de trabajo de la Ponencia y Registro de Vacunaciones. Virus del papiloma humano. Situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
25. The Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-likeparticle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet* 2007; 369:1861-68.
26. The Future II Study Group. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Eng J Med* 2007; 356: 1915-27.
27. Dorleans F, Giambi C, Dematte L, Cotter S, Stefanoff P, Mereckiene J et al., on behalf of the VENICE 2 project gatekeepers group. The current state of introduction of human papillomavirus into national immunization schedules in Europe: first results of the VENICE 2 2010 survey. *Euro Surveill* 2010; 15 (47): pii=19730. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19730>
28. Grupo de Elaboración y Validación de Instrumentos de Evaluación de la Calidad de los productos de Agencias/Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (GEVIEC). Instrumentos metodológicos para la evaluación de productos de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS Nº 2006/01.
29. Dasbach E, Elbasha E, Insinga R. Mathematical models for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against human papillomavirus infection and disease. *Epidemiol Rev* 2006; 28: 88-100.
30. Kulasingam S, Myers E. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* 2003; 290:781-789.
31. Guillian D, Sanders G, Taira A. Cost effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:37-48.
32. Goldie S, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 604-615.
33. Taira A, Neukermans C, Sanders G. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1915-1923.
34. Brisson M, Van de Velde N, De Wals P, Boily MC. The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. *Vaccine* 2007; 25: 5399-5408.
35. Elbasha E, Dasbach E, Insinga R. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 28-41.
36. Ginsberg G, Fisher M, Ben-Shahar, Bornstein J. Cost-utility analysis of vaccination against HPV in Israel. *Vaccine* 2007; 25: 6677-6691.
37. Goldie S, Kim J, Kobus K, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon J et al. Cost-effectiveness of HPV 16,18 vaccination in Brazil. *Vaccine* 2007; 25: 6257-6270.
38. Insinga R, Dasbach E, Elbasha E, Puig A, Reynales-Shigematsu LM. Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: A transmission dynamic model-based evaluation. *Vaccine* 2007; 26: 128-139.
39. Lopez JM, Cortés J, Gil A. Estudio de coste-efectividad de la vacuna tetravalente del papiloma humano. *Rev Esp Econ Salud* 2007; 6 (7): 400-408.
40. Norwegian Knowledge Centre for the Health Services. Cost-effectiveness of human papillomavirus (HPV) vaccination in Norway. Health Technology Assessment Nr 12-2007. Available at: http://www.kunnskapssenteret.no/filer/rapport_0712_HPVDel2.pdf.
41. Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA). Reduction in the risk of cervical cancer by vaccination against human papillomavirus (HPV) - a health technology assessment. Health Technology Assessment 2007; 9 (1). Available at: http://www.sst.dk/publ/Publ2007/MTV/HPV/HPV_vaccination_en.pdf.
42. Bergeron C, Langeron N, McAllister R, Mathevet P, Remy V. Cost effectiveness analysis of the introduction of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in France. *Int J Technol Assess Healthcare* 2008; 24:10-19.
43. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Markowitz LE. Cost-effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination in the United States. *Emerging Infectious Diseases* 2008; 14 (2): 244-251.
44. Jit M, Choi YH, Edmunds WJ. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *BMJ* 2008; 337: a769.

45. Health Information and Quality Authority. The Role of Human Papillomavirus Vaccines in Reducing the Risk of Cervical Cancer in Ireland. A Health Technology Assessment. February 2008.
46. Kulasingam SL, Benard S, Barnabas RV, Langeron N, Myers ER. Adding a quadrivalent human papillomavirus vaccine to the UK cervical cancer screening programme: A cost-effectiveness analysis. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2008; 6:4 doi: 10.1186/1478-7547-6-4.
47. Langeron N, Rémy V, San-Martín M, Cortés J y Olmos L. Análisis de coste-efectividad de la vacunación frente al virus del papiloma humano tipos 6, 11, 16 y 18 en España. *Vacunas* 2008; 9 (1) 3-11.
48. Annemans L, Rémy V, Oyee J, Langeron N. Cost-Effectiveness Evaluation of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Belgium. *Pharmacoeconomics* 2009; 27 (3): 231-245.
49. Coupé VM, Ginkel J, Melker HE, Snijders PJF, Meijer CJLM, Berkhof J. HPV16/18 vaccination to prevent cervical cancer in The Netherlands: Model-based cost-effectiveness. *Int. J. Cancer* 2009; 124: 970-978.
50. Mennini FS, Giorgi Rossi P, Palazzo F, Langeron N. Health and economic impact associated with a quadrivalent HPV vaccine in Italy. *Gynecologic Oncology* 2009; 112: 370-376.
51. De Kok I, van Ballegooijen M, Habbema J. Cost-Effectiveness Analysis of Human Papillomavirus Vaccination in the Netherlands. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1083-1092.
52. Thiry N, Laet C, Hulstaert F, Neyt M, Huybrechts M, Cleemput I. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Belgium: Do not forget about cervical cancer screening. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2009; 25:2: 161-170.
53. Olsen J., Rudbeck Jepsen M. Human papillomavirus transmission and cost-effectiveness of introducing quadrivalent HPV vaccination in Denmark.
54. Marra F, Cloutier K, Oteng B, Marra C, Ogilvie G. Effectiveness and Cost Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccine. *Pharmacoeconomics* 2009; 27 (2): 127-147.
55. Newall A, Beutels P, Wood JG, Edmunds WJ, Macintyre CR. Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 289-96.
56. Kristensen FB, Gerhads A. Health technology assessments: what do differing conclusions tell us? *BMJ* 2010; 341: c5236.
57. Martínez-González MA, Carlos S, de Irala J. Vacuna contra el virus del papiloma humano: razones para el optimismo y razones para la prudencia. *Med Clin (Barc)* 2008; 131 (7): 256-63.
58. Bastida JL, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias A proposed guideline for economic evaluation of health technologies. *Gac Sanit [Internet]*. 2010 [citado 2012 jun 24];24(2). Available a partir de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0213-91112010000200012&script=sci_arttext&lng=e
59. Castellsagué X, Rémy V, Puig-Tintoré LM, de la Cuesta RS, Gonzalez-Rojas N, Cohet C. Epidemiology and costs of screening and management of precancerous lesions of the cervix in Spain. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2009;13(1):38.
60. Otero-Motta A, Ordoñez JL, González-Celador R, Rivas B, García Macías M, Bullón A, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes in cytologic abnormalities from unvaccinated women living in north-western Spain. *Apmis*. 2011;119 (3):204-15.
61. GLOBOCAN Cancer Fact Sheets: Cervical Cancer [Internet]. [citado 2012 jul 2]. Available a partir de: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>
62. Pérez-Gómez B, Martínez C, Navarro C, Franch P, Galceran J, Marcos-Gragera R. The moderate decrease in invasive cervical cancer incidence rates in Spain (1980-2004): limited success of opportunistic screening? *Ann. Oncol*. 2010 may;21 Suppl 3:iii61-68.
63. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad - Profesionales - Vacunas Coberturas de Vacunación [Internet]. [citado 2012 jun 25]. Available a partir de: <http://msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>
64. Puig-Tintoré LM, Castellsagué X, Torné A, de Sanjosé S, Cortés J, Roura E, et al. Coverage and factors associated with cervical cancer screening: results from the AFRODITA study: a population-based survey in Spain. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2008;12 (2):82.
65. Ault KA, Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *The Lancet*. 2007; 369(9576):1861-8.
66. Bosch FX, Castellsague X, De Sanjosé S. HPV and cervical cancer: screening or vaccination? *British Journal of Cancer*. 2008;98(1):15-21.

67. Herruzo A, Carmona M, Rodríguez-Escudero FJ, Calero F, Chiva L, Falcón O, et al. Cáncer invasivo de cérvix en España (1995). Encuesta de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2005;48 (5):247–57.
68. Blade A, Cararach M, Castro M, Catalá-López F, Pérez-Escolano I, de Sanjosé S. Clinical Management of Abnormal Cytology Test Results and Costs Associated With the Prevention of Cervical Cancer in Spain. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2010;14(4):311.
69. Gauthier A, Martín-Escudero V, Moore L, Ferko N, De Sanjose S, Pérez-Escolano I, et al. Long-term clinical impact of introducing a human papillomavirus 16/18 AS04 adjuvant cervical cancer vaccine in Spain. *The European Journal of Public Health*. 2008;18(6):674–80.
70. Revista Brasileira de Epidemiologia. La vacuna contra el virus del papiloma humano desde el punto de vista de la atención primaria en España [Internet]. [citado 2012 abr 19]. Available a partir de: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2008000300017
71. De Cock E, Miravittles M, González-Junataney JR, Azanza-Perea JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles*. 2007;4 (3):97–107.

ANEXO 1: Estrategia de búsqueda bibliográfica

BÚSQUEDA MEDLINE (PUBMED)

Estrategia de búsqueda

Límites: Publication date (5 últimos años).

(patología)

1. «Papillomaviridae»[Mesh].
2. «Papillomavirus Infections»[Mesh].
3. Papillomaviridae OR Papillomavirus [tiab].
4. «Cervical Intraepithelial Neoplasia»[Mesh].
5. «Uterine Cervical Neoplasms»[Mesh].
6. (Cervical Intraepithelial Neoplasia) OR (Uterine Cervical Neoplasms) OR (cervical neoplasia) OR (cervical neoplasms) OR (cervical cancer) [tiab].
7. 1-6 / OR (intervención).
8. «Papillomavirus Vaccines»[Mesh].
9. «Viral Vaccines»[Mesh].
10. (viral vaccin*) OR (Papillomavirus vaccin*) OR (HPV vaccin*) OR (HPV16 vaccin*).
- OR (HPV18 vaccin*) OR (quadrivalent vaccin*) OR (bivalent vaccin*) OR gardasil.
- OR cervarix.
11. 8-10/OR.

(límites / resultados)

12. (systemat*[ti] AND review*[ti]) OR (systemat*[ti] AND overview*[ti]) OR (integrati*[ti] AND review*[ti]) OR (integrati*[ti] AND overview*[ti]) OR (quantitativ*[ti] AND review*[ti]) OR (quantitativ*[ti] AND overview*[ti]) OR (methodologic*[ti] AND review*[ti]) OR (methodologic* AND overview*[ti]) OR (manual[ti] AND search*[ti]) OR (collaborativ*[ti] AND review*[ti]) OR (collaborativ*[ti] AND overview*[ti]) OR (cochrane[tw] AND review[tw]) OR «hand searched»[tw] OR handsearch*[tw] OR «hand search»[tw] OR «hand searching»[tw] OR «pooled data»[tw] OR «Review Literature as Topic»[Mesh] OR meta-analy* OR metaanaly* OR meta analy* OR meta-analysis[pt] OR «Meta-Analysis as topic»[MeSH] OR systematic[sb].
13. (((((((((((«Clinical Trial «[Publication Type] OR «Clinical Trials as Topic»[Mesh])) OR ((«Placebos»[Mesh])) OR ((«Research Design»[Mesh])) OR ((clin* AND trial*)) OR (((singl* OR doubl* OR trebl*) AND (blind* OR mask*))) OR ((Placebo*)) OR ((Random*)) NOT (((«Animals»[Mesh])) NOT ((«Humans»[Mesh]))))))))

NOT ((((((«Randomized Controlled Trial»[Publication Type] OR «Randomized Controlled Trials as Topic»[Mesh]) OR («Controlled Clinical Trial»[Publication Type] OR «Controlled Clinical Trials as Topic»[Mesh]) OR «Random Allocation»[Mesh] OR («Single-Blind Method»[Mesh] OR «Double-Blind Method»[Mesh])))) NOT (((«Animals»[Mesh])) NOT (((«Humans»[Mesh]))))))) OR ((((((«Randomized Controlled Trial»[Publication Type] OR «Randomized Controlled Trials as Topic»[Mesh]) OR («Controlled Clinical Trial»[Publication Type] OR «Controlled Clinical Trials as Topic»[Mesh]) OR «Random Allocation»[Mesh] OR («Single-Blind Method»[Mesh] OR «Double-Blind Method»[Mesh])))) NOT (((«Animals»[Mesh])) NOT (((«Humans»[Mesh])))))).

14. prognos*[Title/Abstract] OR (first[Title/Abstract] AND episode[Title/Abstract]) OR cohort[Title/Abstract] OR “cohort studies”[MeSH] OR “Follow-Up Studies”[MeSH] OR “Prospective Studies”[MeSH].

15. «Economics»[Mesh] OR «Costs and Cost Analysis»[Mesh] OR «Cost of Illness»[Mesh] OR «Health Care Costs»[Mesh] OR «Value of Life»[Mesh] OR «Economics, Medical»[Mesh] OR «Economics, Hospital»[Mesh] OR «Economics, Pharmaceutical»[Mesh] OR «Fees and Charges»[Mesh] OR (econom* OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR pricing OR pharmacoeconomic*) OR (expenditure* NOT energy) OR (value and money) OR «Computer Simulation»[Mesh] OR «Markov Chains»[Mesh] OR «Models, Theoretical»[Mesh].

16. 12 – 15 / OR.

17. 7 AND 11 AND 16.

18. 7 AND 11 AND 12.

19. 7 AND 11 AND 13.

20. 7 AND 11 AND 14.

21. 7 AND 11 AND 15.

BÚSQUEDA HTA DATABASE, NHS-EED Y DARE (CRD)

Estrategia de búsqueda

Límites: *Publication date (5 últimos años)*

1. MeSH Papillomaviridae EXPLODE.
2. MeSH Papillomavirus Infections EXPLODE.
3. Papillomaviridae OR Papillomavirus.
4. MeSH Cervical Intraepithelial Neoplasia EXPLODE.
5. MeSH Uterine Cervical Neoplasms EXPLODE.
6. (Cervical Intraepithelial Neoplasia) OR (Uterine Cervical Neoplasms) OR (cervical neoplasia) OR (cervical neoplasms) OR (cervical cancer).
7. 1-6 / OR.
8. MeSH Papillomavirus Vaccines EXPLODE.
9. MeSH Viral Vaccines EXPLODE.

10. (viral vaccin*) OR (Papillomavirus vaccin*) OR (HPV vaccin*) OR (HPV16 vaccin*) OR (HPV18 vaccin*) OR (quadrivalent vaccin*) OR (bivalent vaccin*) OR gardasil. OR cervarix.

11. 8-10/ OR.

12. 7 AND 11.

BÚSQUEDA THE COCHRANE LIBRARY

Estrategia de búsqueda

Límites: Publication date (5 últimos años)

1. MeSH Papillomaviridae EXPLODE.
2. MeSH Papillomavirus Infections EXPLODE.
3. Papillomaviridae OR Papillomavirus.
4. MeSH Cervical Intraepithelial Neoplasia EXPLODE.
5. MeSH Uterine Cervical Neoplasms EXPLODE.
6. (Cervical Intraepithelial Neoplasia) OR (Uterine Cervical Neoplasms) OR (cervical neoplasia) OR (cervical neoplasms) OR (cervical cancer).
7. 1-6 / OR.
8. MeSH Papillomavirus Vaccines EXPLODE.
9. MeSH Viral Vaccines EXPLODE.
10. (viral vaccin*) OR (Papillomavirus vaccin*) OR (HPV vaccin*) OR (HPV16 vaccin*) OR (HPV18 vaccin*) OR (quadrivalent vaccin*) OR (bivalent vaccin*) OR Gardasil OR cervarix.
11. 8-10/ OR.
12. 7 AND 11.

BÚSQUEDA EMBASE (DATASTAR)

Estrategia de búsqueda

Límites: Publication date (5 últimos años)

(patología)

1. Papilloma-Virus#.DE.
2. Uterine-Cervix-Cancer#.DE.
3. Papillomaviridae OR Papillomavirus.AB.

4. (Cervical ADJ Intraepithelial ADJ Neoplasia) OR (Uterine ADJ Cervical Neoplasms) OR (cervical ADJ neoplasia) OR (cervical ADJ neoplasms) OR (cervical ADJ cancer).AB.

5. 1-4 / OR.

(intervención)

6. Virus-Vaccine.DE.

7. [(viral ADJ vaccine\$6) OR (Papillomavirus ADJ vaccin\$6) OR (HPV ADJ vaccin\$6) OR (HPV16 ADJ vaccin\$6) OR (HPV18 ADJ vaccin\$6) OR (quadrivalent ADJ vaccin\$6) OR (bivalent ADJ vaccin\$6) OR gardasil OR cervarix].AB.

8. 6 OR 7.

(límites / resultados)

9. (systemat\$.ti. AND review\$.ti.) OR (systemat\$.ti. AND overview\$.ti.) OR (integrati\$.ti. AND review\$.ti.) OR (integrati\$.ti. AND overview\$.ti.) OR (quantitativ\$.ti. AND review\$.ti.) OR (quantitativ\$.ti. AND overview\$.ti.) OR (methodologic\$.ti. AND review\$.ti.) OR (methodologic\$ AND overview\$.ti.) OR (manual.ti. AND search\$.ti.) OR (collaborativ\$.ti. AND review\$.ti.) OR (collaborativ\$.ti. AND overview\$.ti.) OR (cochrane.ab. AND review.ab.) OR (hand ADJ searched).ab. OR handsearch\$.ab. OR hand search.ab. OR (hand ADJ searching).ab. OR (pooled ADJ data).ab. OR meta-analy* OR metaanaly* OR meta analy*OR meta-analysis.DE. OR systematicreview.DE.

10. randomized-controlled-trial.DE. OR clinical-trial#.DE. OR controlled-study#.DE. OR double-blind-procedure.DE. OR single-blind-procedure.DE. OR randomization.DE. OR placebo.DE. OR control\$ ADJ (trial\$ OR stud\$ OR evaluation\$ OR experiment\$) OR (singl\$ OR doubl\$ OR trebl\$ OR tripl\$) NEXT (blind\$ OR mask\$) OR placebo\$ OR matched ADJ communities OR matched ADJ schools OR matched ADJ populations OR comparison ADJ group\$ OR control ADJ group\$ OR clinical ADJ trial\$ OR random\$ OR quasiexperimental OR quasi ADJ experimental OR pseudo ADJ experimental OR matched ADJ pairs 11. prognos\$6.AB OR (first ADJ episode).AB OR cohort.AB OR Prognosis.W..DE. OR cohort ADJ studies.

12. health-economics.DE. OR cost-control.DE. OR cost-of-illness.DE. OR cost-benefitanalysis#. DE. OR cost-effectiveness-analysis#.DE. OR cost-minimizationanalysis#. DE. OR cost-utility-analysis#.DE. OR economic-evaluation#. DE. OR cost OR costs OR costed OR costly OR costing OR econom\$ OR pharmacoeconomic\$ OR price\$ OR pricing OR (expenditure\$ NOT energy)).TW.

13. 9 – 12 / OR.

14. 5 AND 8 AND 16.

15. 7 AND 11 AND 9.

16. 7 AND 11 AND 10.

17. 7 AND 11 AND 11.

18. 7 AND 11 AND 12.

ANEXO 2: Instrumento para la evaluación de la calidad de los análisis económicos en evaluación de tecnologías sanitarias

Grupo de Elaboración y Validación de Instrumentos de Evaluación de la Calidad de los productos de Agencias/Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (GEVIEC). Instrumentos metodológicos para la evaluación de productos de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS N.º 2006/01.

Antecedentes en: López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, Puig-Junoy J. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCS N.º 2006/22.

	Sí	No	NP
Dominio 1. Pregunta de investigación			
1. ¿El estudio establece claramente la pregunta de investigación?			
2. ¿La evaluación económica se efectúa de modo general y después, si los datos lo permiten, en los subgrupos de edad, sexo, grado de severidad y niveles de riesgo que muestren diferencias relevantes en su efectividad o sus costes?			
3. ¿La evaluación económica incluye la perspectiva social?			
4. ¿Se presentan de manera separada y diferenciada la perspectiva social y del financiador?			
5. ¿La elección de la alternativa con la que se compara la tecnología sanitaria es apropiada y está bien justificada?			
Dominio 2. Diseño del análisis			
6. ¿Se justifica de forma razonable el tipo de análisis elegido en relación a la cuestión planteada?			
Dominio 3. Datos de eficacia/efectividad y costes			
7. ¿Se detallan con precisión los métodos y las fuentes de datos utilizados para la obtención de datos de eficacia y/o efectividad?			
8. ¿Las medidas de resultado seleccionadas son clínicamente relevantes (medida de eficacia/efectividad final)?			
9. ¿Se ajustan los costes recogidos a la perspectiva de análisis seleccionada?			
10. ¿Se describe y justifica el método empleado para la valoración de los recursos y estos se detallan de forma adecuada?			
Dominio 4. Modelización			
11. ¿Se justifica la elección del modelo y éste se presenta de forma transparente y precisa?			
12. ¿El horizonte temporal elegido es el más adecuado para captar todos los recursos empleados y los efectos sobre la salud atribuibles a la utilización de las tecnologías sanitarias a estudio?			
13. ¿Se descuentan los costes y efectos sobre la salud que se producen en el futuro?			
14. ¿Se realiza y justifica un análisis de sensibilidad?			
Dominio 5. Resultados			
15. ¿Se presenta el análisis de equidad de forma transparente y desagregada en caso de que fuera requerido por el decisor?			
16. ¿Permite el estudio extraer conclusiones sobre la transferibilidad o extrapolación de sus resultados a otros contextos?			
17. ¿Se presentan los resultados mediante un análisis incremental y a su vez de forma desagregada (costes y resultados de las alternativas)?			
Dominio 6. Discusión y conclusiones			
18. ¿Se discuten de manera crítica las principales limitaciones o puntos débiles del análisis?			
19. ¿Las conclusiones del estudio responden a la pregunta de investigación, y se desprenden de los resultados obtenidos?			
Dominio 7. Conflicto de intereses			
20. ¿Se describe la fuente de financiación del estudio?			
21. ¿Se informa sobre la posible existencia de conflicto de interés?			
NP: No procede.			

Versión 2007