

ESTUDIO DE COSTE-EFECTIVIDAD DE LA VACUNA TETRAVALENTE DEL PAPILOMAVIRUS HUMANO

HUMAN PAPILOMAVIRUS TETRAVALENT VACCINE COST-EFFECTIVENESS STUDY

López Alemany, J. M.¹; Cortés Bordoy, J.²; Gil de Miguel, Á.³

¹ Director Técnico de la Fundación de Ciencias del Medicamento y Productos Sanitarios (Fundamed); ² Ginecólogo. Coordinador del Grupo Español de Consenso de Vacunas VPH; ³ Catedrático Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid



Resumen

Introducción de objetivos: El virus del papiloma humano (VPH) es el responsable de la mayoría de los casos de cáncer de cérvix, un tumor que afecta a mujeres principalmente jóvenes. Se ha realizado una evaluación económica de la utilización de la vacuna tetravalente en la prevención de los casos de cáncer, muertes evitadas y años de vida ganados.

Métodos: Se ha realizado un análisis de coste-efectividad mediante un modelo de Markov. Se ha supuesto la vacunación de una cohorte de niñas de 11 años, a las que se ha seguido hasta que han cumplido 100 años y se han comparado los resultados obtenidos en una cohorte vacunada frente a otra no vacunada.

Resultados: En el caso básico mediante la vacunación se han evitado 656 casos de cáncer y 310 muertes, ganando un total de 11.132 años de vida, todo ello con un coste adicional frente a la no vacunación de 63 millones de euros. El coste por año de vida ganado en la rama de las pacientes vacunadas se ha calculado en 5.688,39 euros, con un coste efectividad incremental de 5.646,55 euros.

Discusión: Con los datos obtenidos en el estudio, es recomendable la utilización de la vacuna frente al VPH en España, al presentarse como una alternativa eficiente en la prevención del cáncer de cuello de útero.

Palabras clave: Cáncer de cérvix, virus del papiloma humano, coste-efectividad, años de vida ganados.

Abstract

Objective: The human papiloma virus (HPV) is responsible for the majority of cervical cancer cases, a malignant tumour that affects mainly young women. We carried out an economic evaluation of the tetravalent vaccine use in cancer prevention, avoidable deaths and increment of quality-adjusted life years.

Methods: We used a Markov model to carry out a cost-effectiveness analysis on the assumption that a group of 11-year-old girls was vaccinated and monitored until they were 100-year-old. We compared the results we obtained from the group that got the vaccine against another group that was not vaccinated.

Results: In the basic case, by vaccination, 656 cancer cases and 310 deaths were avoided, gaining a total amount of 11,132 life years. All of it added an additional cost of 63 million euros compared to the non-vaccinated group. The cost per life year gained by the individuals from the vaccinated group has been valued in 5,688.39 euros with an incremental cost-effectiveness of 5,646.55 euros.

Conclusions: According to the data obtained in this study, is recommendable the use of the vaccine against HPV in Spain since it has proved to be an efficient alternative in cervical cancer prevention.

Key words: Cancer of the cervix, human papiloma virus, cost-effectiveness, life years gained.

INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) se transmite mediante relaciones sexuales, por lo que las enfermedades que produce se consideran enfermedades de transmisión sexual, siendo entre éstas, de las más frecuentes. Además, este virus es el causante de prácticamente todos los casos de cáncer de cuello de útero (cervix). Existen más de 100 tipos distintos de virus del VPH, que son responsables tanto de los casos de cáncer de cervix como de otras alteraciones genitales como las verrugas genitales o el cáncer de vagina y vulva. De los diferentes tipos existentes algunos son responsables de patologías benignas, pero otros, como los tipos 16 y 18 son responsables de aproximadamente el 70% de los casos de cáncer de cervix.¹

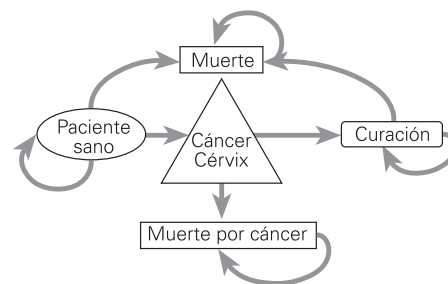
El cáncer de cervix suele afectar a mujeres entre 35 y 55 y raramente afecta a menores de 20 años, por eso es importante mantener durante todo ese tiempo y hasta, al menos, los 65 años un control de cribado del cáncer de cuello de útero. La técnica más utilizada es el Papanicolau, o citología de cuello de útero, técnica que es capaz de detectar un 95% de los casos de cáncer de cuello de útero.²

Al afectar principalmente a mujeres jóvenes, la pérdida de productividad asociada al mismo es, proporcionalmente, superior a la de otros tipos de cáncer. Un estudio estimó en 43,4 millones de euros las pérdidas de productividad debida a estos tumores. De ellos, la mitad corresponde a la mortalidad prematura, un 47,4% a las incapacidades permanentes y el 2,7% restante a la incapacidad temporal. Además, el número de años potenciales de vida perdidos en España fue estimado en este trabajo en 6.382.³

La relación causal entre el cáncer de cervix y el VPH ha permitido que la estrategia terapéutica de prevención de este tipo de cáncer se haya dirigido hacia la prevención de la infección o hacia la inmunidad para este virus, para lo cual se ha investigado en el desarrollo de vacunas.

A mediados del año pasado fue aprobada por la agencia del medicamentos de los Estados Unidos, Food and Drug Administration (FDA), la primera vacuna contra el papilomavirus humano tetravalente. Se trata de una vacuna tetravalente recombinante, que inmuniza frente a los tipos 6, 11, 16 y 18. En los próximos meses otra vacuna frente al VPH solicitará la autorización de las autoridades sanitarias, una vacuna que incluye los tipos 16 y 18. La vacuna tetravalente está autorizada para la prevención de la displasia cervical de alto grado (CIN 2/3), carcinoma cervical, lesiones displásicas vulvares de alto grado (VIN 2/3), y verrugas genitales externas (condiloma acuminata) relacionadas causalmente con los tipos del VPH que se incluyen en la vacuna. Se administra a niñas entre 9 y 15 años así como a mujeres entre 16 y 25 años.⁴

Figura 1. ESQUEMA DEL MODELO DE MARKOV



La vacuna tetravalente fue aprobada por la EMEA (Agencia Europea del Medicamento) a finales del año 2006 y, tras un año de tramitación ya ha sido aprobada por las autoridades nacionales. En el centro de toda la polémica se encuentra el precio de la vacuna, que debe ser administrada en tres dosis, cada una de las cuales tendrá un precio de 104 euros, según aprobó en el mes de septiembre la Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos del Ministerio de Sanidad.⁵

El objetivo de este estudio es determinar la relación de coste-efectividad de la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano en la prevención del cáncer de cuello de útero en mujeres españolas asumiendo la vacunación de las mismas a los 11 años de edad en comparación con la práctica habitual actual.

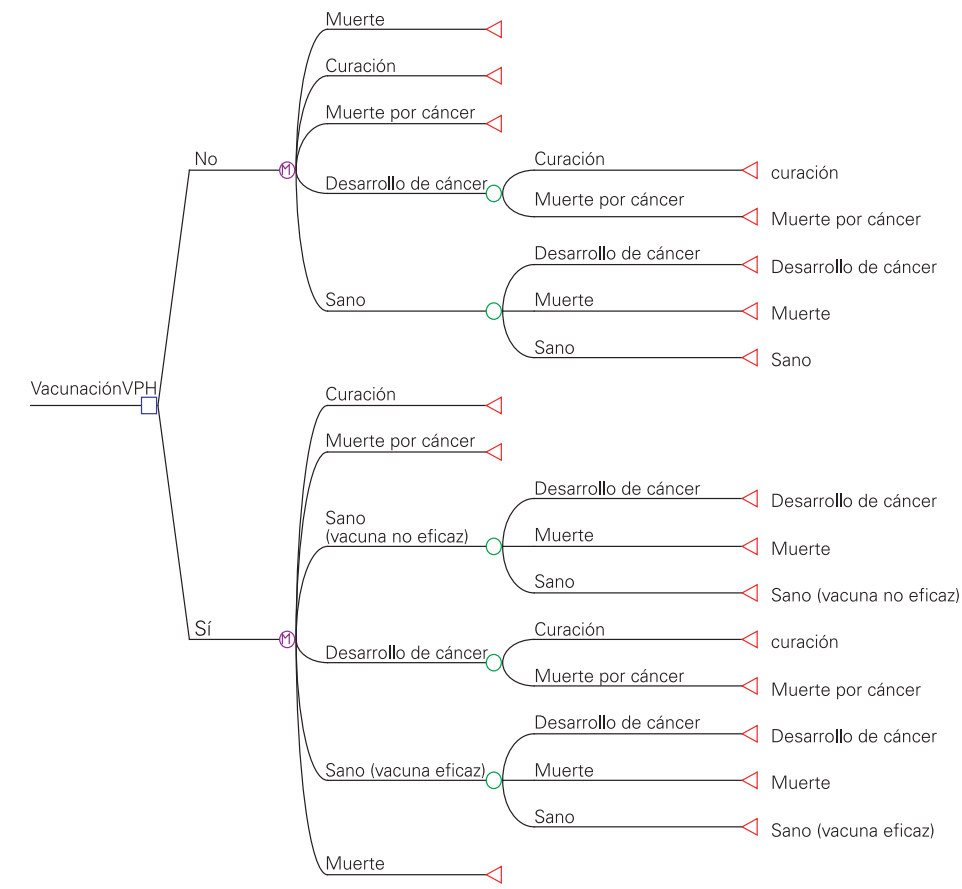
METODOLOGÍA

Se ha realizado un análisis de coste-efectividad, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, de la vacunación contra el papilomavirus humano mediante la vacuna tetravalente, para lo cual se ha diseñado un modelo de Markov que se presenta de modo esquemático en la figura 1. Para los cálculos de las probabilidades de transición, de estados finales así como costes asociados se ha utilizado el programa de análisis de decisión Data Tree Age versión 3.5, árbol de decisión que se presenta en la figura 2. Los datos de probabilidades y costes obtenidos en el modelo de Markov se han tratado con la hoja de cálculo Microsoft Excel.

Se ha supuesto la vacunación a una cohorte de niñas a los 11 años de edad, a las que se ha seguido hasta que hayan cumplido los 100 años (89 años de seguimiento), prácticamente toda la vida de las mismas, registrando tanto los eventos relacionados con el cáncer de cuellos de útero como las muertes por cualquier otro motivo.

El modelo diseñado dispone de dos ramas diferentes (pacientes vacunadas o no) que parten de un cuadro de decisión. A partir de ese punto se han dis-

Figura 2. ESQUEMA DEL MODELO DE MARKOV



puesto dos nodos de Markov que simulan todos los eventos de interés que pueden surgir en cada una de las ramas. La transición entre estados tiene lugar en cada ciclo, cuya duración se ha establecido en un año. El estado inicial de los pacientes es “Paciente sano” y puede, en función de las probabilidades de cada suceso para la edad de la paciente, pasar de éste a “Muerte”, que será por cualquier otra causa diferente al cáncer de cuello de útero, a “cáncer de cérvix”, o mantenerse en el estado sano indefinidamente. El estado “Muerte” es un estado absorbente del que no se puede salir. El estado de “cáncer de cérvix” es un estado transitorio del que se puede pasar a “muerte por cáncer” (estado absorbente) o a curación, estado en el que se puede mantener el paciente también indefinidamente o morir por causa distinta al cáncer de cuello de útero. No se ha considerado en

el modelo la posibilidad de un paso desde “curado” a “Cáncer de cérvix” de nuevo, y de cara a la contabilización de los pacientes que continúan sanos a lo largo de todo el proceso, tampoco pueden hacer transición hacia el estado “sano”.

Las distintas probabilidades de transición han sido obtenidas de diversas fuentes. La mortalidad por eventos diferentes al cáncer de cuello de útero se ha obtenido de las cifras oficiales de muerte por edad y sexo (mujeres) para el año 2004.⁶ A partir del número de muertes por cáncer de cérvix por edad, que se han obtenido del INE⁷ y que para el año 2004 se cifraron en 538 muertes, y en función del número de mujeres para cada tramo de edad, se calcularon las tasas de mortalidad para cada tramo. En función de la probabilidad de supervivencia a cinco años, por tramos de edad, tras el diagnóstico de cáncer en

Tabla 1. TASAS DE SUPERVIVENCIA AL CÁNCER DE CÉRVIX EN FUNCIÓN DE LA EDAD DE LA PACIENTE

	15-44	45-54	55-64	65-74	75-99	Todas
A 5 años	74%	62%	57%	46%	23%	57%

Tabla 2. TASAS DE MORTALIDAD Y CASOS DE CÁNCER DE CÉRVIX POR 100.000 HABITANTES DE CADA GRUPO DE EDAD

	Mortalidad	Incidencia
Menores de 1 año		
De 1 a 4 años		
De 5 a 9 años		
De 10 a 14 años		
De 15 a 19 años		
De 20 a 24 años		
De 25 a 29 años	0,29	1,12
De 30 a 34 años	0,651	2,50
De 35 a 39 años	1,928	7,42
De 40 a 44 años	2,985	11,48
De 45 a 49 años	4,224	11,12
De 50 a 54 años	3,456	9,09
De 55 a 59 años	3,622	8,42
De 60 a 64 años	4,142	9,63
De 65 a 69 años	4,629	8,57
De 70 a 74 años	5,624	10,41
De 75 a 79 años	6,136	7,97
De 80 a 84 años	8,798	11,43
De 85 a 89 años	10,293	13,37
De 90 a 94 años	6,402	8,31
De 95 años y más	5,48	7,12

función de la edad, tal y como se presenta en la tabla 1⁸ se calcularon las tasas de incidencia del cáncer de cuello de útero por tramos de edad.

Las tasas utilizadas tanto para la incidencia de casos de cáncer de cérvix como para la mortalidad por este cáncer para cada tramo de edad se exponen en la tabla 2 y fueron introducidas en el modelo.

La probabilidad de que el cáncer haya sido causado por los serotipos 16 o 18, y que por tanto, la vacuna sea eficaz, se ha obtenido de la literatura, estando cifrada en un 70%.¹ Para trasladarlo al modelo, en la rama de las pacientes vacunadas se han diferenciado dos estados iniciales cuya probabilidad inicial es en función de esa probabilidad de eficacia. Con esto se logra cuantificar los diferentes estados finales, costes y efectividades en función de la vacunación o no de la paciente y de la eficacia (según los serotipos del VPH que causen el cáncer) de la misma.

Los costes que se han tenido en cuenta han sido el coste de la vacuna y el coste de tratamiento del cáncer de cuello de útero. Para el caso del coste de la vacuna, al no haber un precio aprobado en España,

se realizará el caso básico suponiendo un coste a PVP laboratorio de 104 euros por dosis, si bien, se realizará una análisis de sensibilidad para determinar las variaciones en función del coste final de autorización. El coste a tener en cuenta será el precio de venta laboratorio ya que será el fabricante quien sirva directamente a las autoridades sanitarias para proceder a la vacunación.

Los costes relacionados con la administración de la vacuna no se han tenido en cuenta por considerarse despreciables en relación al coste total de la misma. Tampoco se han tenido en cuenta los costes asociados a las citologías periódicas de las mujeres ya que estarían presentes en ambas ramas del modelo al no evitar la vacunación el 100% de los casos de cáncer de cuello de útero.

El coste de los tratamientos por los casos de cáncer que han producido se ha fijado en función del GRD (grupo relacionado con el diagnóstico) 355, denominado Procedimientos sobre útero, anejos por neoplasia maligna no ováricas ni de anejos sin complicaciones. GRD que para la comunidad Valenciana se cuantificó para 2005 en 3.861,35 euros, cifra que actualizada en función del IPC a enero de 2007 asciende a una cuantía de 3.981,05 euros.⁹

La medida de eficacia de la vacunación será en función de tres variables: muertes por cáncer evitadas, años de vida ganados (por la vacunación) y casos de cáncer evitados. Para ello, se han contabilizado las muertes producidas por cáncer de cuello de útero en cada una de las ramas y en función de la edad de muerte, se ha calculado el número de años de vida perdidos a causa del cáncer de cérvix. Con este dato se podrá ofrecer un resultado por año de vida ganado (AVG) gracias a la vacunación contra el VPH.

Al tratarse de un periodo de seguimiento tan largo se hace imprescindible la utilización de una tasa de descuento. En el caso de la vacunación, ésta tiene lugar únicamente en el año 0 de seguimiento, por lo que no es necesario realizar ajuste temporal para los costes de la misma. Para el caso de los costes de tratamiento del cáncer, la valoración del coste de los mismos 3.981,05 euros es correspondiente a 2007, por lo que los costes futuros tendrían que estar actualizados en función del IPC, no obstante se utilizarán las unidades monetarias en términos reales, y se les aplicarán una tasa de descuento. La tasa de descuento para los costes que se ha utilizado en el caso base ha

Tabla 3. COSTES Y PROBABILIDADES PARA CADA ESTADO TRAS 90 AÑOS DE SEGUIMIENTO (POR 1 PACIENTE)

	Vacunadas	No vacunadas	Diferencia
Coste medio por paciente	312,69	2,30	310,39
Probabilidad de muerte por cáncer	0,00065	0,00218	-0,00153

Tabla 4. RESULTADOS OBTENIDOS TRAS EL SEGUIMIENTO DE 90 AÑOS

	Vacunadas	No vacunadas	Diferencia
Número total de pacientes al inicio del seguimiento	202.516,00	202.516,00	0
Casos de Cáncer	279,47	935,62	656,15
Muertes por cáncer	131,64	441,48	309,85
Número de Muertes (excepto por cáncer)	202.021,86	201.367,73	-654,13
Años totales de vida sana	14.159.850,00	14.143.669,00	-16.181,00
Promedio de años de seguimiento por paciente	69,92	69,84	-0,08
Años perdidos por el cáncer	4.764,69	15.896,97	11.132,27
Media de años perdidos por paciente fallecida por cáncer	36,20	36,01	-0,19
Coste totales (€)	63.324.747,08	465.850,19	-62.858.896,89
Coste de la vacunación (€)	63.184.992,00	0,00	-63.184.992,00
Costes por tratamiento del cáncer (€)	139.755,08	465.850,19	326.095,11

sido del 5%, realizándose un análisis de sensibilidad, llevándola hasta el 0%, para determinar la influencia de esta variable en el resultado final.

Para el caso de los resultados, no se ha utilizado tasa de descuento en el caso básico, aunque se ha realizado un análisis de sensibilidad en este sentido con tasa de descuento del 5% y el 2%.

También se ha realizado un análisis de sensibilidad variando la cobertura de la vacunación hasta el 80% de la población diana de la cohorte, desde el hipotético 100% que se ha considerado como caso básico.

El estudio se ha realizado desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, por ese motivo todos los costes están seleccionados en función del coste que el sistema debe asumir: la vacuna a PVL y el coste de tratamiento del cáncer en función de los GRD.

RESULTADOS

Con las probabilidades obtenidas en el modelo de Markov diseñado en el caso básico y con las tasas de incidencia y mortalidad expuestas en la tabla 2, se han realizado los cálculos para estimar el número de mujeres que, tras los 89 años de seguimiento han pasado a cada uno de los estados, observándose las diferencias para cada una de las ramas del estudio en función de que se proceda a la vacunación o no de las pacientes.

En la tabla 3 se presentan tanto los costes medios y la probabilidad de fallecer a causa del cáncer en una de las ramas del modelo, así como las diferencias entre ambas.

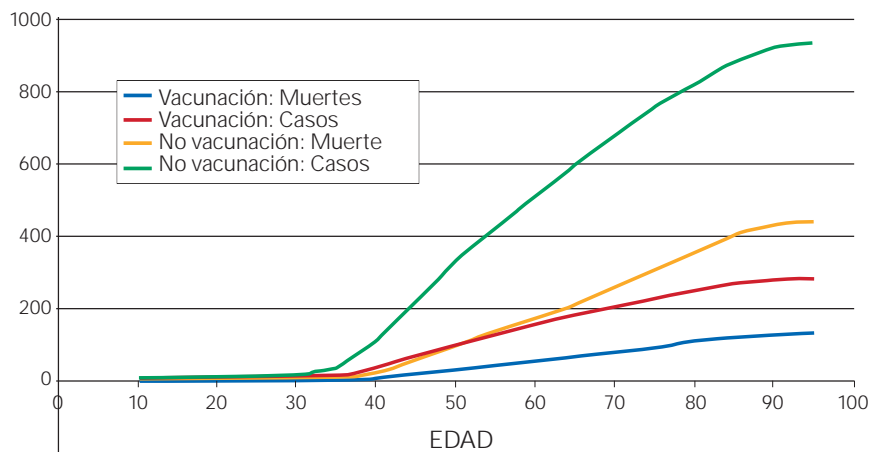
Para trasladar los resultados obtenidos a datos reales de la situación española se realizaron los cálculos en base a la población de niñas de 11 años existente en el año 2004 en España, 202.516 niñas, para las que hemos supuesto su vacunación. Los resultados, que se presentan en la tabla 4, muestran cómo el número de casos de cáncer para la rama de pacientes vacunadas es de 656,15 menos. El número de muertes a causa del cáncer de cuello de útero es de 309,85 menos en la rama de las pacientes vacunadas, con un total de 11.132,27 años de vida ganados gracias a la vacunación. En total, el número de años de vida sana fue de 16.181 años más en la rama de la vacunación.

En cuanto a los costes incurridos en cada una de las ramas, se observa una gran diferencia, principalmente debida a la influencia de los costes de vacunación al año 0 de seguimiento. Para la vacunación de las 202.516 niñas es necesario realizar un desembolso de más de 63 millones de euros. En cuanto a los costes asociados a los tratamientos para el cáncer, una vez desarrollado, se observa una diferencia entre ambas ramas de 326.095 euros, superior en el caso de las pacientes no vacunadas. Con todo ello, la diferencia entre los costes totales de ambas estrategias se sitúa ligeramente por debajo de 63 millones de euros.

En función de los costes totales para cada rama y los resultados obtenidos en forma de vidas salvadas, casos de cáncer evitados y años de vida ganados se han obtenido los ratios del coste por cada uno de los parámetros, tal y como se presentan en la tabla 5. El coste-efectividad incremental (CEI) se ha obtenido

Tabla 5. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE COSTE-EFECTIVIDAD (CASO BÁSICO)

	Vacunadas	No vacunadas	CEI
Coste por vida salvada	204.372,61		-202.869,14
Coste por año de vida ganado	5.688,39		-5.646,55
Coste por caso de cáncer evitado	96.509,29		-95.799,32

Figura 3. CASOS ACUMULADOS DE CÁNCER Y MUERTE A LO LARGO DEL TIEMPO DE SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES (N=202.516)

por el cociente de la diferencia de costes y la diferencia de efectos entre ambas estrategias.

El coste por vida salvada gracias a la vacunación se ha estimado en 204.372,61 euros, con una relación de CEI respecto a la no vacunación de 202.869,14 euros. En el caso de coste por año de vida ganado, la relación de coste efectividad alcanza una cifra de 5.688,39 euros gracias a la vacunación, con un CEI de 5.646,55 euros.

En la figura 3 se exponen los estados de muerte por cáncer o casos de cáncer producidos en función de la edad de la paciente desde la vacunación hasta los 100 años. El número de casos de cáncer en el

grupo vacunadas es inferior incluso, que el número de muertas en el grupo de pacientes no vacunadas.

Análisis de sensibilidad

Se ha realizado un análisis de sensibilidad para conocer la influencia de determinadas variables en los resultados del estudio. Los parámetros estudiados han sido la modificación de la tasa de descuento aplicada a los costes, aplicación de tasa a los efectos (años de vida ganados, muertes y casos evitados), cambios en la efectividad de la vacuna y modificaciones sobre el precio de la misma.

El análisis de influencia de la tasa de descuento a los costes se ha expuesto en la tabla 6. El coste de

Tabla 6. RESULTADOS OBTENIDOS PARA UNA TASA DE DESCUENTO DEL 0%

	Vacunadas	No vacunadas	Diferencia
Casos de Cáncer	279,47	935,62	656,15
Muertes por cáncer	131,64	441,48	309,85
Sanos	212,64	212,64	0,00
Muertes (no por cáncer)	202.021,86	201.367,73	-654,13
Años de vida sana	14.159.850,00	14.143.669,00	-16.181,00
Promedio de años de vida	69,92	69,84	-0,08
Años perdidos por el cáncer	4.764,69	15.896,97	11.132,27
Promedio de años perdidos por el cáncer	36,20	36,01	-0,19
Costes totales	64.302.700,49	3.725.695,16	-60.577.005,33
Coste de la vacunación	63.184.992,00	0,00	-63.184.992,00
Otros costes (tratamiento del cáncer)	1.117.708,49	3.725.695,16	2.607.986,67

Tabla 7. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE COSTE-EFECTIVIDAD CON LA TASA DE DESCUENTO PARA LOS COSTES AL 0%

	Vacunadas	CEI
Coste por vida salvada	207.528,83	-195.504,62
Coste por año de vida ganado	5.776,24	-5.441,57
Coste por caso de cáncer evitado	97.999,73	-92.321,63

Tabla 8. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD: VARIACIONES DE LA EFECTIVIDAD DE LA VACUNA

	Vacunadas	No vacunadas	Diferencia
100% de efectividad de la vacuna			
Casos de Cáncer	0,00	935,62	935,62
Muertes por cáncer	0,00	441,48	441,48
Años de vida sana	14.166.769,84	14.143.668,84	-23.101,00
Años perdidos por el cáncer	0,00	15.896,97	15.896,97
Coste por vida salvada	143.119,27	0,00	(CEI) -142.064,08
Coste por año de vida ganado	3.974,66	0,00	(CEI) -3.945,35
Coste por caso de cáncer evitado	67.532,47	0,00	(CEI) -67.034,56
90% de efectividad de la vacuna			
Casos de Cáncer	93,16	935,62	842,47
Muertes por cáncer	44,55	441,48	396,93
Años de vida sana	14.164.467,23	14.143.668,84	-20.798,39
Años perdidos por el cáncer	1.593,06	15.896,97	14.303,91
Coste por vida salvada	159.301,04	0,00	(CEI) -158.127,41
Coste por año de vida ganado	4.420,58	0,00	(CEI) -4.388,01
Coste por caso de cáncer evitado	75.055,30	0,00	(CEI) -74.502,34
50% de efectividad de la vacuna			
Casos de Cáncer	467,81	935,62	467,81
Muertes por cáncer	220,74	441,48	220,74
Años de vida sana	14.155.240,60	14.143.668,84	-11.571,76
Años perdidos por el cáncer	7.951,11	15.896,97	7.945,85
Coste por vida salvada	287.293,72	0,00	(CEI) -285.183,34
Coste por año de vida ganado	77.981,26	0,00	(CEI) -7.922,63
Coste por caso de cáncer evitado	135.562,84	0,00	(CEI) -134.567,03

vacunación no se ve influido por la tasa ya que esos costes se aplican en el primer año de seguimiento. En cuanto a los costes de tratamiento del cáncer, éstos se incrementan para llegar a los 3,7 millones de euros en las pacientes no vacunadas, con una diferencia de 2,6 millones entre ambas ramas del estudio.

Los resultados del estudio de coste-efectividad para una tasa del 0% se exponen en la tabla 7, que en comparación con el caso básico, aunque se incrementa la razón de coste-efectividad media, el CEI para cada parámetro estudiado se reduce respecto al caso básico.

Al modificar la tasa de efectividad de la vacuna, se ha realizado el análisis suponiendo una efectividad

del 100%, del 90% y del 50%. Para el caso más desfavorable (efectividad de 50%) el CEI por año de vida ganado obtiene un ratio de 7.945,85 euros. En el caso más favorable este ratio se sitúa en cifras en torno a 3.945 euros, tal y como se expone en la tabla 8.

También se ha realizado un análisis de sensibilidad en función del coste de la vacuna (*ver tabla 9*), con el objetivo de observar la influencia de este parámetro en el perfil farmacoeconómico de la vacuna. Se ha realizado un análisis suponiendo un coste de 50 euros por dosis (claramente por debajo del autorizado a la vacuna) y a 200 euros, casi el doble del precio de la misma, todo ello a PVL.

En ambos casos el coste por año de vida ganado se

Tabla 9. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD: VARIACIONES EN EL COSTE TOTAL DE LA VACUNA (EUROS)

	Vacunadas	No vacunadas	Diferencia
50 euros por dosis			
Casos de Cáncer	279,47	935,62	656,15
Muertes por cáncer	131,64	441,48	309,85
Años de vida sana	14.159.849,86	14.143.668,84	-16.181,03
Años perdidos por el cáncer	4.764,69	15.896,97	11.132,27
Coste por vida salvada	98.490,26	0,00	(CEI) -96.986,78
Coste por año de vida ganado	2.741,32	0,00	(CEI) -2.699,48
Coste por caso de cáncer evitado	46.509,29	0,00	(CEI) -45.799,32
200 euros por dosis			
Casos de Cáncer	279,47	935,62	656,15
Muertes por cáncer	131,64	441,48	309,85
Años de vida sana	14.159.849,86	14.143.668,84	-16.181,03
Años perdidos por el cáncer	4.764,69	15.896,97	11.132,27
Coste por vida salvada	392.607,90	0,00	(CEI) -391.104,43
Coste por año de vida ganado	10.927,63	0,00	(CEI) -10.885,78
Coste por caso de cáncer evitado	185.398,18	0,00	(CEI) -184.688,20

Tabla 10. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD APLICANDO TASA DE DESCUENTO A LOS RESULTADOS

	Vacunadas	No vacunadas	Diferencia
Tasa del 5%			
Años perdidos por el cáncer	223,48	745,34	521,86
Muertes por cáncer	12,11	40,43	28,32
Coste por AVG	283.361,11	625,02	(CEI) -120.450,59
Coste por vida salvada	5.227.315,01	11.521,72	(CEI) 2.219.739,50
Tasa del 2%			
Años perdidos por el cáncer	1.274,71	4.252,17	2.977,46
Muertes por cáncer	46,58	155,76	109,18
Coste por AVG	49.677,88	109,56	(CEI) -21.111,57
Coste por vida salvada	1.359.628,15	2.990,88	(CEI) 575.725,56

Tabla 11. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD TOMANDO COMO COBERTURA DE VACUNACIÓN EN EL 80% DE LAS MUJERES

	Vacunadas	No vacunadas	Diferencia
Casos de Cáncer	411,11	935,62	524,52
Muertes por cáncer	194,42	441,48	247,07
Años de vida sana	14.156.597,46	14.143.668,84	-12.928,62
Años perdidos por el cáncer	7.004,68	15.896,97	8.892,29
Costes totales	57050.969,53	465.850,19	-56.585.119,34
Coste por vida salvada	230.910,59	0,00	-229.025,09
Coste por año de vida ganado	6415,78	0,00	-6.363,39
Coste por caso de cáncer evitado	108.768,70	0,00	-107.880,54

sitúa entre 2.741 y 10.927 euros por año de vida ganado (50 y 200 euros por dosis respectivamente). La relación de CEI se han calculado para los AVG en 2.699 y 10.885 euros respectivamente.

Dado que en la literatura hay divergencias en la aplicación de tasas de descuento a los resultados, se ha aplicado una tasa al número de muertes por cáncer así como a los años de vida ganados. La tasa se ha aplicado en función del año en que se produce el evento. El análisis, tal y como se muestra en la tabla 10 se ha realizado para tasas del 2% y 5%.

El análisis de sensibilidad variando la cobertura se ha realizado suponiendo un 100% de vacunaciones de la primera dosis, un 90% la segunda y un 80% la tercera, teniendo en cuenta que si no se cumplen las tres dosis, la vacuna no es eficaz. Los costes por AVG, por vida salvada y por caso de cáncer evitado aumentan sobre el caso básico.

DISCUSIÓN

La vacunación frente al VPH para la prevención del cáncer de cuello de útero es uno de los hitos más importantes de la medicina actual. La prevención de un cáncer cualquiera, o concretamente éste que afecta a mujeres jóvenes es un importante avance.

Este estudio ha sido diseñado con el objetivo de observar la influencia de la vacunación contra el VPH a las 202.516 niñas de 11 años que había en España en 2004, al tiempo de determinar los pará-

metros de coste-efectividad de su aplicación. Resulta llamativo que, tras los 89 años de seguimiento, la vacunación habría prevenido 656 casos de cáncer de cérvix, evitando 310 muertes. Con la vacunación se habrían incrementado 11.132 años de vida en las pacientes, además de lograr 16.181 años de vida sana adicionales en las pacientes. Todo ello con unos costes de vacunación estimados en algo más de 63 millones de euros. Descotando los costes asociados a los casos de cáncer prevenidos, el coste neto del programa de vacunación sería de 62,8 millones de euros. La edad media de fallecimiento de las pacientes afectadas por cáncer de cuello de útero se encuentra entre 63,82 y 64 años, cifra que da una idea de la prematuridad de la muerte y que, como ya se ha indicado en otros estudios³ podría afectar a la productividad y otros costes, incrementando el valor económico y los ahorros producidos gracias a la vacunación. Estos costes deberían ser analizados en posteriores estudios desde la perspectiva de la sociedad.

El análisis de coste efectividad muestra para el caso básico un valor de 5.688,39 euros por AVG. La tabla 5 expone los resultados detallados de este análisis. En análisis mediante CEI por AVG se ha cifrado en 5.646,55 euros, mientras que por cada vida salvada el CEI se ha estimado en 202.869 euros. La cifra obtenida por AVG se encuentra dentro de los límites para considerar eficiente a una alternativa terapéutica. El ratio CEI se entiende como asumible por el sistema de salud cuando el coste requerido

para alcanzar una unidad adicional de efectividad es inferior a 30.000 euros, siendo una alternativa eficiente frente a la que se compara.¹⁰

La influencia de las distintas variables sobre los resultados del caso básico, obtenida a partir de los datos de los análisis de sensibilidad realizados muestran que, a excepción de la aplicación de una tasa de descuento del 5% a los resultados (con un CEI por AVG de 120.450 euros), todos los demás análisis de sensibilidad ofrecen unos resultados inferiores a los 30.000 euros por AVG, lo que podría avalar la robustez del análisis y el modelo propuesto.

El número de pacientes a vacunar para evitar un caso de cáncer de cuello de útero, en función de los datos obtenidos en el estudio se sitúa en 308,64. Para evitar una muerte por cáncer de cuello de útero, el número de mujeres vacunadas se situaría en 653,59.

Otros estudios de evaluación económica realizados de la vacuna frente al VPH ofrecen resultados dispares. Goldie *et al.*¹¹ obtuvo un coste por AVAC entre 12.300 y 4.863.000 dólares. Sanders *et al.*¹² obtuvo como resultado 22.755 dólares por AVAC. Shalini *et al.*¹³ estimó el coste-efectividad de la vacuna en 44.889 dólares por año de vida ganado.

El estudio ha considerado que la persistencia de la inmunidad continúa a largo plazo, sin necesidad de recuerdos posteriores, lo que se justifica por los resultados recientes de estudios de seguimiento de cinco años^{14, 15}. Esta asunción ha sido contemplada también en otros modelos desarrollados recientemente.^{16, 17, 18}

Con los resultados obtenidos en esta evaluación, se considera como eficiente la vacunación de las niñas a la edad de 10 años para la prevención del

cáncer de cuello de útero, ya que además de los resultados clínicos obtenidos, en forma de reducción de casos de cáncer, muertes evitadas y años de vida ganados, se consiguen con unos costes que hacen que la alternativa sea eficiente, por lo que sería recomendable la vacunación de todas las niñas en las edades para las que esté autorizada la vacuna.

Hay que tener en cuenta que estos resultados suponen una estimación conservadora del valor real de la vacunación ya que el modelo no ha tenido en cuenta una serie de beneficios adicionales de Gardasil, como su impacto sobre las lesiones precancerosas (CIN 2/3), las verrugas genitales, el adenocarcinoma in situ, lesiones vulvares y vaginales, cáncer de vulva o vagina, asociados a los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 incluidos en la vacuna.

Igualmente, sólo se ha considerado en el análisis la protección individual conferida a la persona vacunada y no los beneficios derivados del efecto de la inmunidad de grupo, que al reducir la prevalencia de infección por VPH se traducirá, necesariamente en cierta protección en personas no vacunadas derivada de una menor probabilidad de contagio.

La vacunación frente al cáncer de cérvix resulta en un beneficio clínico y social (en forma de vidas salvadas y años de vida ganados) superior a la mayoría de las intervenciones terapéuticas del SNS, incluidos los tratamientos de determinadas enfermedades crónicas, con costes farmacológicos totales muy superiores a los de esta vacuna, ya que la administración de ésta tiene lugar una única vez. Sería interesante realizar posteriores estudios que pudieran comparar el ratio de coste-efectividad de esta intervención frente a otras que están plenamente integradas en la terapéutica.

REFERENCIAS

- Muñoz N, Bosch FX, Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348(6):518-527.
- American Cancer Society. Cervical Cancer. Disponible en: www.cancer.org
- Juan Oliva, Julio López Bastida, Néboa Zozaya, Rosa Romay. Pérdidas de productividad laboral ocasionadas por los tumores en España. Universidad Carlos III de Madrid. Disponible online en: <http://docubib.uc3m.es/WORKINGPAPER/DE/de050402.pdf> (con acceso el 16.03.2007)
- EMA. Resumen de las características de producto de Gardasil. Disponible en www.emea.eu.int
- Acuerdos Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos de fecha 20 de septiembre de 2007. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/farmacologia/financiacion/home.htm>
- Instituto Nacional de Estadística. Disponible en www.ine.es
- Instituto Nacional de Estadística. Tasas de mortalidad por causas (lista reducida), sexo y edad. Disponible en www.ine.es
- WHO-IARC European Commission. Survival of Cancer Patients in Europe: The Eurocare-2 Study. Lyon: IARC Scientific Publications n° 151, 1999.
- Ley 14-2005, de 23 de diciembre, de la Generalitat, de Medidas Fiscales, de Gestión Financiera y Administrativa
- Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit* 2002; 16(4): 334-43.
- Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, Franco E. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Apr 21;96(8):604-15
- Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis*. 2003 Jan;9(1):37-48
- Shalini L, Kulasingam, Evan R Myer. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *Jama* 2003;290:781-789
- Olsson S E, Villa L L, Costa R L R, Petta C A, Andrade R P, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007; 25(26):4931-9.
- Villa LL, Costa RL, Pefta C, Andrade RP, Ault KA, Guilliano A, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006; 95(11):1459-66.
- Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing Human Papillomavirus Vaccination Strategies. *Emerging Infectious Disease* 2007; 13:28-41.
- Kohli M, N Ferko, A Martin, EL Franco, D Jenkins, S Gallivan, et al. Estimating the long-term impact of a prophylactic human papillomavirus 16/18 vaccine on the burden of cervical cancer in the UK. *British Journal of Cancer* 2006; 96(1):143-50.
- Van de Velde N, Brisson M, Boily MC. Modeling human papillomavirus vaccine effectiveness: quantifying the impact of parameter uncertainty. *Am J Epidemiol* 2007; 165(1):762-75.