

ESTUDIOS DE FARMACOECONOMÍA

Ángel Sanz Granda

E-mail: angel.s.granda@terra.es

URL: <http://www.e-faeco.8m.net>

Farmacoeconomía de la vacuna tetravalente frente a papilomavirus humano en España

El virus del papiloma humano (VPH) presenta más de 100 tipos diferentes, la mayoría de los cuales provoca patologías benignas. No obstante, los tipos 16 y 18 están asociados con el 75 por ciento de los casos de cáncer de cérvix y los tipos 6, 11, 16 y 18 lo están con el 55 por ciento de los de lesiones precancerosas (neoplasma intraepitelial cervical -NIC).

La infección por VPH está fuertemente relacionada con la actividad sexual, de modo que las tres cuartas partes de los adultos sexualmente activos se contagian alguna vez en la vida con dicho virus; sin embargo, la mayoría de las infecciones producidas se resuelven espontáneamente en un año y sólo en un pequeño porcentaje de las mujeres puede desarrollarse NIC y, en algunos casos, un cáncer de cérvix (CC).

El CC presenta habitualmente un período de evolución muy extenso; además, las lesiones precancerosas pueden ser detectadas fácilmente mediante la citología cervico-vaginal (test de Papanicolau). Así, tanto la incidencia ($1,1-13,6 \times 10^5$) como la mortalidad del CC, que en España e Israel son de las más bajas del mundo, se han reducido desde la implementación de dichos programas, que permiten detectar hasta el 95 por ciento de los casos de cáncer. Por otra parte, la supervivencia a 5 años del CC depende del estadio en que se diagnostique – 90 por ciento en los iniciales y desciende hasta el 14 por ciento en los avanzados.

Se han comercializado dos vacunas para la prevención de las lesiones precancerosas, cáncer cervical y verrugas genitales externas, una bivalente, con los tipos 16 y 18, y la otra, tetravalente con los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH. Ambas se aplican en 3 dosis, de modo que, como el PVP de cada dosis es de 155 euros, el coste total de cada vacuna es de 465 euros. Por ello, al margen de planteamientos acerca de la efectividad a corto y largo plazo, se hace necesario una evaluación farmacoeconómica de dicha vacuna.

En España se ha adaptado un modelo de Markov que simula la historia natural de la infección por el VPH y del CC para analizar la eficiencia de los programas de cribado con y sin vacuna tetravalente simultánea. Los autores (1) evalúan una cohorte de mujeres desde los 11 a los 85 años a las que se incluye en el programa de cribado cada 3 años en el grupo de 20 a 34 años y cada 5 en el de 35 a 64 años (la cobertura se sitúa en el 45% para las mujeres de 18 a 25 años y del 82% para el grupo de 36 a 55 años); en el caso de vacunación se asume una eficacia en la reducción de lesiones precancerosas (35% en NIC1, 55% en NIC2 y 3), cancerosas (75% en CC) y genitales externas (90%) y una duración del efecto de toda la vida; la cobertura de la vacunación se estima en el 80 por ciento de las niñas de 11 años en España.

Las mujeres infectadas por el VPH pueden regresar a un estado de salud óptimo, sufrir una infección persistente, desarrollar NIC de tipo 1 ó 2 (a partir de lo cual pueden evolucionar a CC). Respecto de los costes, se incluyen los de adquisición de la vacuna (a PVL al administrarse directamente en el sistema de salud), de administración, así como los del cribado y manejo posterior de las enfermedades asociadas. Para evaluar el impacto sobre la calidad de vida relacionada con la salud, se emplearon las utilidades de cada estado de salud estimadas en un estudio previo (en el caso de supervivencia al CC, se estableció una utilidad de 1,0); el tiempo en cada estado se basó en la opinión de un experto. Dado que se evaluó la cohorte a lo largo de 74 años, se aplicó una tasa de descuento del 3% para costes y 1,5% para beneficios.

Los resultados del caso base indicaron un riesgo de CC a lo largo de la vida del 0,97% y de mortalidad asociada a éste del 0,33%; con la vacunación dichos riesgos se reducirían hasta 0,34 y 0,12% respectivamente (RRA: 0,63 y 0,21% respectivamente). Entonces, en una cohorte inicial de 200.000 niñas de 11 años, la vacuna evitaría 1.251 casos de CC, 429 muertes asociadas, 6.172, 3.311 y 4.279 casos de NIC 1, 2 y 3

respectivamente. De los resultados del modelo se deduce que son precisas 137 niñas vacunadas para prevenir un caso de CC.

La alternativa con vacuna incrementaría los costes en 62,4 millones de euros por motivo de la vacuna, así como reduciría los correspondientes a los tratamientos de las patologías evitadas; además, se lograría un incremento de 0,02 años de vida ganados por niña. Los datos resultantes de eficiencia (Tabla 1), expresados como coste por año de vida ganado (AVG) adicional y por año de vida ajustado a calidad (AVAC) adicional se hallan dentro de los parámetros habitualmente aceptados.

| | Coste (€) | Resultado (AVG) | RCEI (€AVG) | RCEI (€AVAC) |
|------------------|-----------|-----------------|-------------|--------------|
| Cribado | 464,80 | 42,66 | | |
| Cribado + vacuna | 646,60 | 42,68 | 8.657 | 6.493 |
| Diferencias | 181,8 | 0,02 | | |

Tabla 1

El análisis de sensibilidad muestra que los resultados son robustos para variaciones en las utilidades, la sensibilidad de la citología para detectar NIC, así como el coste del tratamiento de las NIC o CC. Sin embargo, se muestra notablemente sensible ante una eficacia de la vacuna inferior a 20 años y ante el incremento de la tasa de descuento de los beneficios. Este dato implica la necesidad de conocer exactamente cuál es el período de cobertura eficaz de la vacuna y la necesidad subsiguiente de administración de dosis de refuerzo. Por otra parte, aunque la asignación de una tasa de descuento sobre beneficios es un tema controvertido, habría que analizar detenidamente este aspecto, muy sensible en el caso de esta vacuna, así como la repercusión combinada de una mayor tasa de descuento asociada a una reducción de la efectividad a largo plazo.

Los autores concluyen que asociar un programa de vacunación frente al VPH en las niñas de 11 años en España, junto con el programa de cribado de CC sería una estrategia eficiente desde la perspectiva del sistema de salud.

1.-Largeron N, Remy V, Oyee J, San Martín M, Cortés J, 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

Farmacoeconomía de la vacuna tetravalente frente a papilomavirus humano en Francia

La aparición de la vacuna tetravalente frente al virus del papiloma humano (VPH) en Francia, como en otros países, ha originado la realización de estudios farmacoeconómicos que evalúen la eficiencia de la estrategia, ante el considerable incremento en costes que provoca un programa de vacunación masiva a las niñas.

El planteamiento actual en dicho país consiste en un programa de cribado del cáncer de cérvix (CC), recomendado cada 3 años entre los 25 y 65 años de edad.. La tasa de cobertura regular del test citológico es sólo del 55%, por lo que los autores (2) analizan la eficiencia de añadir un programa de vacunación frente al VPH a las niñas de 14 años, además del programa de cribado de CC.

Para ello analizan la evolución de la cohorte de todas las niñas francesas de 14 años, hasta los 85, mediante el modelo de Markov indicado en el estudio español, también modificado para separar las distintas lesiones precancerosas (neoplasma intraepitelial cervical –NIC tipos 1, 2 y 3). Las alternativas son, igualmente, el programa de cribado de CC sin y con el de vacunación frente al VPH; igualmente se asume que las mujeres en las que no se realiza la citología correspondiente, no se detecta el CC y su riesgo de muerte asociada al cáncer es superior, al igual que aquéllas que sufren histerectomía no presentarán obviamente riesgo de CC. Las probabilidades de transición entre los diferentes estados de salud (óptimo, infectado por VPH, NIC 1, 2 y 3, CC y muerte) incluidas en el modelo reflejan fielmente la evolución de la cohorte en Francia.

El modelo asume que la cobertura del programa de cribado es del 55 por ciento (60% en menores de 50 años y 23,8% entre 60 y 69) y se aplica cada 3 años. En la alternativa con vacunación, que se aplicaría al 80% de la cohorte de niñas de 14 años, se asume que la misma reduce los casos de NIC (35% para el tipo 1 y 55% para los 2 y 3) y de CC (75%). Igualmente se asume una efectividad a lo largo de toda la vida de la mujer.

Los costes incluidos son los correspondientes a dos perspectiva, una de costes sanitarios directos (PCSD) y la otra, del sistema nacional de salud (PSNS) del sistema de salud que incluye sólo la porción reembolsada por el mismo (p. ej. el 70 por ciento de las consultas). Los costes analizados son los correspondientes al cribado, tratamientos de NIC y CC, adquisición (466,80 e por 3 dosis de lo cual, el sistema de salud reembolsa 303,30 €) y administración de la vacuna.

Los resultados, una vez descontados al 3,5 por ciento para los costes y al 1,5 por ciento para los beneficios, mostró que el riesgo de CC a lo largo de la vida se redujo del 0,94% al 0,33% y el de muerte asociada, del 0,22% al 0,08% (RRA de 0,61 y 0,14% respectivamente). Con una cohorte inicial de 370.000 niñas, la adición de la vacuna reduce en 2.245 los casos de CC y en 531 los de muerte, en 6.278, 6.801 y 8.983 los de NIC 1, 2 y 3 respectivamente.

Los resultados de eficiencia, medidos como coste por año de vida ganado (AVG) y año de vida ajustado a calidad (AVAC) adicionales fueron mayores desde la perspectiva que incluía todo el coste de cada componente (PCSD) que la PSNS, que valoraba sólo la parte reembolsada de cada coste (Tabla 2).

| | | Coste (€) | Resultado (AVG) | RCEI (€/AVG) | RCEI (€/AVAC) |
|------|------------------|-----------|-----------------|--------------|---------------|
| PSNS | Cribado | 177,8 | 42,47 | | |
| | Cribado + vacuna | 369,5 | 42,48 | 12.429 | 8.408 |
| | Diferencias | 191,7 | 0,01 | | |
| PCSD | Cribado | 274,1 | 42,47 | | |
| | Cribado + vacuna | 584,8 | 42,48 | 20.455 | 13.809 |
| | Diferencias | 310,7 | 0,01 | | |

Tabla 2

Como en el caso del modelo español, los resultados fueron sensibles a períodos de eficacia inferiores a 20 años para la vacunación; si la misma fuera de 10 años, requiriendo dosis de recuerdo, el RCEI sería superior a 50.000 €/AVG desde la perspectiva más eficiente (PSNS). Igualmente, el resultado es muy sensible a la tasa de descuento aplicada, por lo que si ésta se parametriza con un 5 por ciento para costes y beneficios, el RCEI resultante quedaría próximo a los 70.000 €/AVG en la PSNS.

Los autores concluyen que este estudio soporta la implementación de un programa nacional de vacunación frente al VPH en adición a un programa de cribado de CC en Francia, desde la perspectiva del agente financiador del sistema de salud.

2.- Bergeron C, LARGERON 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 Health Care*. 2008;24(1):10-9

Análisis coste efectividad de va vacuna tetravalente frente al virus del papiloma humano

Los autores (3) estudian la eficiencia de la vacuna tetravalente, desde la perspectiva del sistema español de salud, a una cohorte de niñas en España de 11 años que se siguen hasta los 100 años, evaluando el riesgo de morbilidad y mortalidad por los eventos relacionados con el cáncer de cérvix (CC).

Para llevar a cabo el estudio, se diseña un modelo de Markov en donde el paciente sano permanece como tal o desarrolla un CC, a partir del cual se cura o muere; una vez curado, permanece así hasta que muere. Igualmente, el modelo diferencia la probabilidad de transición a partir del estado de mujer sana vacunada en función de que ésta sea o no eficaz.

A partir de las muertes por CC en España en 2004 (538 casos) y teniendo en cuenta el número de mujeres para cada tramo de edad, se calculó la tasa de mortalidad por edades así como la probabilidad de supervivencia a 5 años para cada subgrupo, a partir de lo cual se estimó la incidencia por edad.

Los costes incorporados al modelo fueron los de adquisición de la vacuna (a PVL: 104 euros por dosis) y los de tratamiento del CC, no considerándose los de las citologías pues son comunes en las dos alternativas analizadas: vacunación y no vacunación. Se ha empleado una tasa de descuento para los costes del 5 por ciento. Los resultados se miden como muertes por CC evitadas, años de vida ganados (AVG) y casos de CC evitados. Para los beneficios no se ha utilizado ninguna tasa de descuento.

A partir de la cohorte de niñas en España de 11 años (202.516 niñas) se estima una reducción de 656 casos de CC y 310 muertes por tal causa, además de 11.132 AVG. El coste incurrido en las vacunas para obtener los beneficios descritos ascendería a unos 63 millones de euros. Con los datos estimados se precisa vacunar a 309 niñas para evitar un caso de CC y a 654 niñas para evitar una muerte asociada. Los resultados de la eficiencia estimada varían muy ampliamente en función de la medida escogida del beneficio (Tabla 3).

| | Con vacuna | Sin vacuna | Diferencias |
|----------------------|------------|------------|-------------|
| Casos de CC | 280 | 936 | 656 |
| Muertes por CC | 132 | 441 | 309 |
| Años perdidos por CC | 4.765 | 15.897 | 11.132 |
| Coste total | 63.324.747 | 465.850 | 62.858.897 |

| RCEI | €/muerte evitada | €/AVG | €/caso de CC evitado |
|------|------------------|-------|----------------------|
| | 202.869 | 5.647 | 95.799 |

Tabla 3

El análisis de sensibilidad muestra que el resultado es obviamente sensible al coste de la vacuna. También se observa una fuerte sensibilidad respecto de la tasa de descuento de los beneficios de modo que el RCEI respecto de muertes evitadas supera los 570.000 y 2.200.000 euros

Los autores concluyen que la vacunación frente al PVH resulta en un beneficio clínico y social importante, traducido en forma de vidas salvadas y años de vida ganados.

(3) López J, Cortés J, Gil A. Estudio de coste efectividad de la vacuna tetravalente del papilomavirus humano. Rev Esp Econ Salud. 2007;6(7):400-8

A la vista de los estudios analizados se deduce que la vacuna frente al VPH representa un avance importante, principalmente, por las muertes evitadas por CC. No obstante, sería muy importante disponer de datos de eficacia a largo plazo que determinen el tiempo de inmunidad, de lo cual derivarán los beneficios, y costes, a largo plazo. Por otra parte, el importante coste de la vacuna implica determinar la eficiencia de la vacunación universal a las niñas de 11 años y estimar el coste de oportunidad que ello representa. La aplicación de diferentes tasas de descuento en los beneficios conduce a resultados contradictorios, al igual que la duración del efecto. Estos dos puntos son de especial relevancia en el tema que nos ha ocupado.