



# GEESP

Grupo de Epidemiología y Evaluación en Salud Pública



Ministerio de la Protección Social  
República de Colombia

Libertad y Orden

# Presentación resultados UNal-MPS

Análisis de costo-efectividad de la vacunación contra VPH

Fernando De la Hoz. MD, PhD

Nelson Alvis. MD, PhD

Carlos Castañeda. MD, EcoMSc

# Objetivo

- Evaluar la costo-efectividad de las **vacunas** bivalente (BV) y tetravalente (TV) contra Virus de Papiloma Humano (VPH) en la prevención del cáncer de cuello uterino y verrugas genitales

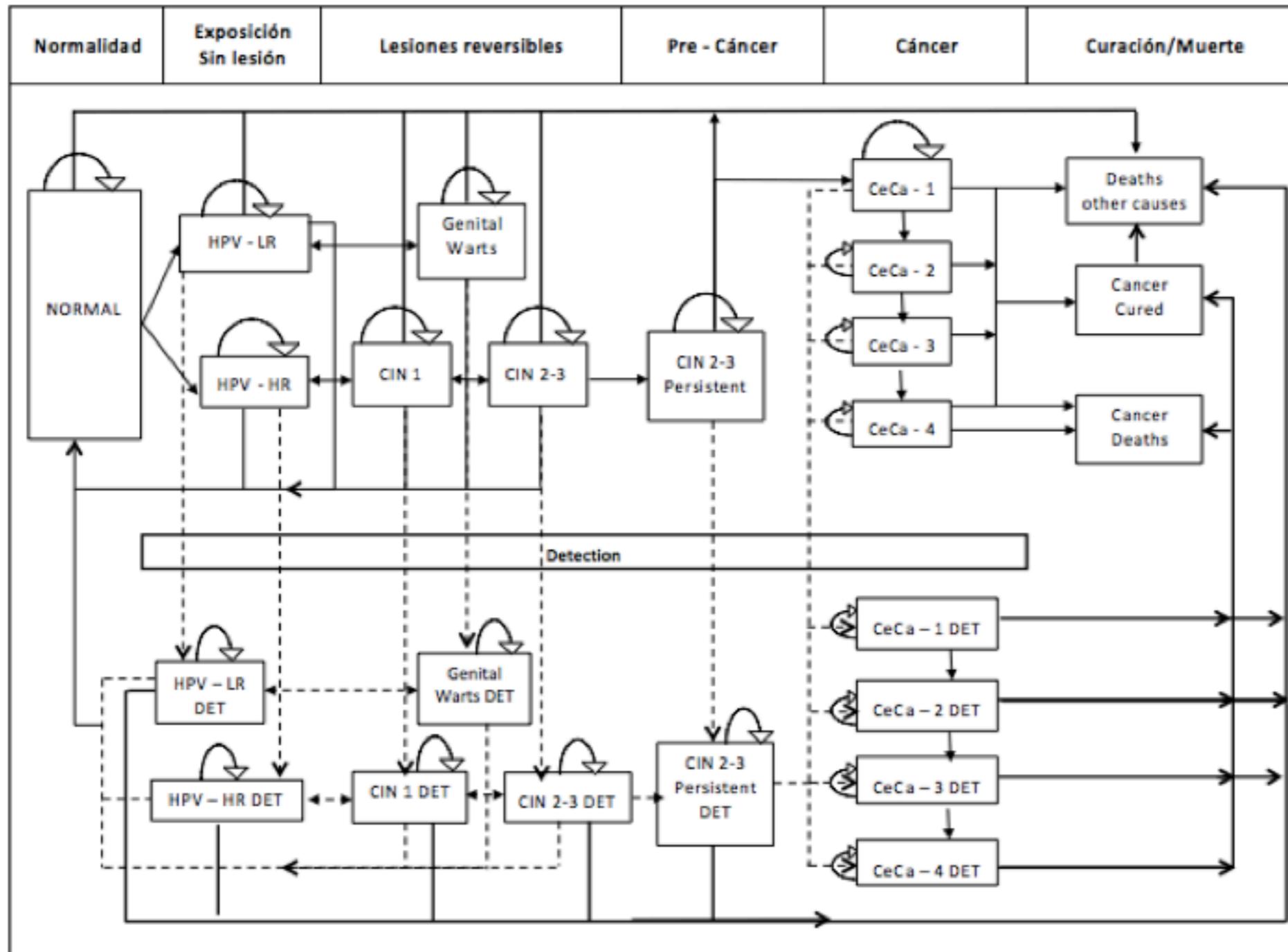
# Evaluación de costo-efectividad

- Comparación de las distintas alternativas en la prevención del cáncer de cuello uterino. En términos de costos y resultados.
- Alternativas evaluadas
  - No hacer nada (Solo tratamiento de la enfermedad)
  - Tamizaje actual (Detección temprana y tratamiento temprano)
  - Vacunación bivalente + Tamizaje actual
  - Vacunación tetravalente + Tamizaje actual

# Eventos de interés incluidos en el modelo

- Casos
  - Cáncer de Cuello Uterino
  - Muerte por cáncer de cuello uterino
  - Verrugas genitales
- Otros desenlaces en salud
  - Años de vida salvados
  - Años de vida ajustados por discapacidad evitados

# Modelo de evaluación



# Modelo de evaluación económica

- Modelo de Markov
- Múltiples estados mutuamente excluyentes
- Probabilidades de transición entre estados para cada ciclo
- Ciclo: Anual

# Funcionamiento del modelo I

- Ingresa una cohorte de mujeres a los 12 años (Antes del inicio de la vida sexual, que por tanto no se han infectado con el VPH)
  - 430.859 niñas de 12 años
- Se siguen a lo largo de la vida en función de su inicio de vida sexual, riesgo de infección por VPH y desarrollo de los eventos de interés

# Funcionamiento del modelo II

- Se evalúa qué pasa para cada alternativa
- Tamizaje: Se detectan lesiones precancerosas que se tratan y curan (disminuyen la progresión a cáncer o aumentan prob de regresión). *No tiene efecto sobre las verrugas genitales.*
- Vacunas: Evitan la infección por VPH (18-16 *ambas*, y 6-11 solo *tetravalente*) y por tanto disminuye el riesgo de ca de cervix (*ambas*) y verrugas (*tetravalente*)

# Funcionamiento del modelo III

No hacer nada

Costos 1  
Resultados 1

Tamizaje actual

Costos 2  
Resultados 2

VacB+ Tamizaie

Costos 3  
Resultados 3

VacT+ Tamizaie

Costos 4  
Resultados 4

# Identificación Parámetros

- Búsqueda de información
- Indicadores poblacionales
- Literatura científica
- Datos nacionales de ocurrencia, mortalidad, comportamientos sexuales, citología.
- Validación con cifras nacionales

# Probabilidades de infectarse y enfermar

- Por VPH de alto y bajo riesgo
- Infección aguda o infección persistente
- Lesiones pre-cancerosas
- Cáncer

Edad	Base	Rango análisis de		Edad	Base	Rango análisis de	
Probabilidad de infección VPH alto riesgo por edad (años)				Probabilidad de infección VPH bajo riesgo por edad (años)			
0-10	0	0	0	0-10	0	0	0
11-14	0	0	0	11-14	0	0	0
15	0	0	0	15	0	0	0
16	0.1	0.05	0.2	16	0.01	0.01	0.02
17	0.12	0.06	0.24	17	0.02	0.01	0.05
18	0.15	0.08	0.3	18	0.04	0.02	0.07
19	0.17	0.09	0.34	19	0.05	0.02	0.1
20	0.15	0.08	0.3	20	0.06	0.03	0.12
21	0.12	0.06	0.24	21	0.06	0.03	0.12
22-31	0.07	0.04	0.14	51-81	0.02	0.01	0.04
32-50	0.07	0.04	0.14	82	0.05	0.03	0.1
51-85	0	0	0	83	0.05	0.03	0.11
Ref:				84	0.05	0.03	0.11
				85	0.06	0.03	0.11

Munoz N, Mendez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis.* 2004 Dec 15;190(12):2077-87; Andres-Gamboa O, Chicaiza L, Garcia-Molina M, Diaz J, Gonzalez M, Murillo R, et al. Cost-effectiveness of conventional cytology and HPV DNA testing for cervical cancer screening in Colombia. *Salud publica de Mexico.* 2008 Jul-Aug;50(4):276-85.

Probabilidad de regresión desde VPH bajo riesgo a normal				Probabilidad de progresión desde VPH bajo riesgo a LSIL				Probabilidad de regresión desde LSIL a infección por VPH			
0-10	0	0	0	0-10	0	0	0	0-10	0	0	0
11-14	0	0	0	11-14	0	0	0	11-14	0	0	0
15	0.82	0.7	0.9	15	0.04	0.03	0.05	15	0.16	0.14	0.24
16-85	0.82	0.7	0.9	16-85	0.04	0.03	0.05	16-85	0.08	0.07	0.16
<b>Probabilidad de regresión desde VPH alto riesgo a normal</b>				<b>Probabilidad de progresión VPH alto riesgo a HSIL</b>				<b>Probabilidad de progresión desde LSIL a HSIL</b>			
0-10	0	0	0	0-10	0	0	0	0-10	0	0	0
11-14	0	0	0	11-14	0	0	0	11-14	0	0	0
15	0.55	0.39	0.72	15	0	0	0.01	15	0.02	0.02	0.06
16-32	0.14	0.09	0.18	16-85	0.02	0.01	0.04	16-85	0.07	0.07	0.11
33-85	0.14	0.09	0.18								
<b>Probabilidad de progresión desde VPH alto riesgo a LSIL</b>				<b>Probabilidad de regresión desde LSIL a normal</b>				<b>Probabilidad de regresión desde HSIL a normal</b>			
0-10	0	0	0	0-10	0	0	0	0-10	0	0	0
11-14	0	0	0	11-14	0	0	0	11-14	0	0	0
15	0.07	0.05	0.11	15	0.16	0.14	0.24	15	0.07	0.06	0.11
16-85	0.07	0.05	0.11	16-85	0.08	0.07	0.16	16-85	0.07	0.06	0.11

Ref. 1. Molano M, Van den Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Arslan A, et al. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. Am J Epidemiol. 2003 Sep 1;158(5):486-94.

2. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. Am J Epidemiol. 2000 Jun 15;151(12):1158-71. 37.

3. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. Emerg Infect Dis. 2003 Jan;9(1):37-48.

Probabilidad de regresión desde HSIL a infección por VPH			
0-10	0	0	0
11-14	0	0	0
15	0.05	0	0.1
16-85	0.05	0	0.1
Probabilidad de regresión desde HSIL a LSIL			
0-10	0	0	0
11-14	0	0	0
15	0.1	0.1	0.11
16-85	0.1	0.1	0.11
Probabilidad de progresión desde HSIL a cáncer estado I			
0-10	0	0	0
11-14	0	0	0
15	0.01	0.005	0.02
16-32	0.05	0.04	0.07
33-85	0,02	0,01	0,03

# Prevalencia de genotipos de VPH en cáncer

HR	Bogota (n=123)			Barranquilla (n=94)		
	Single	All	95% CI	Single	All	95% CI
Any	81,3	100		85,1	98,9	97,2-100,0
16	48,8	50,4	42,2-58,6	45,7	52,1	43,6-60,6
18	4,9	13,8	8,1-19,5	7,4	9,6	4,5-14,6
45	7,3	9,7	4,9-14,6	6,4	6,4	2,2-10,5
31	5,7	7,3	3-11,6	3,2	4,2	0,8-7,7
58	5,7	6,5	2,4-10,6	3,2	4,2	0,8-7,7
33	1,6	4	0,8-7,3	4,3	5,3	1,5-9,1
56	1,6	3,2	0,3-6,2	1	3,2	0,2-6,2
59	1,6	2,4	0-5,0	3,2	3,2	0,2-6,2
51	0,8	1,6	0-3,7	2,1	3,2	0,2-6,2
52		0,8	0-2,3	2,1	4,2	0,8-7,7
35	0,8	0,8	0-2,3	3,2	3,2	0,2-6,2
68	1,6	1,6	0-3,7		1	0-2,8
39		1,6	0-3,7	1	1	0-2,8
82				1	1	0-2,8
73		0,8	0-2,3			
LR						
Any		4,9	1,3-8,4	1	3,2	0,2-6,2
44		3,2	0,3-6,2	1	1	0-2,8
42		0,8	0-2,3		2,2	0,4,5
72		0,8	0-2,3			
61		0,8	0-2,3			
26		5,7	1,9-9,5		5,3	1,5-9,1
66	0,8	1,6	0-3,7			
53		0,8	0-2,3	1	2,1	0,4,5
34		0,8	0-2,3		1	0-2,8
83		0,8	0-2,3			

# Prevalencia de genotipos de VPH en cáncer

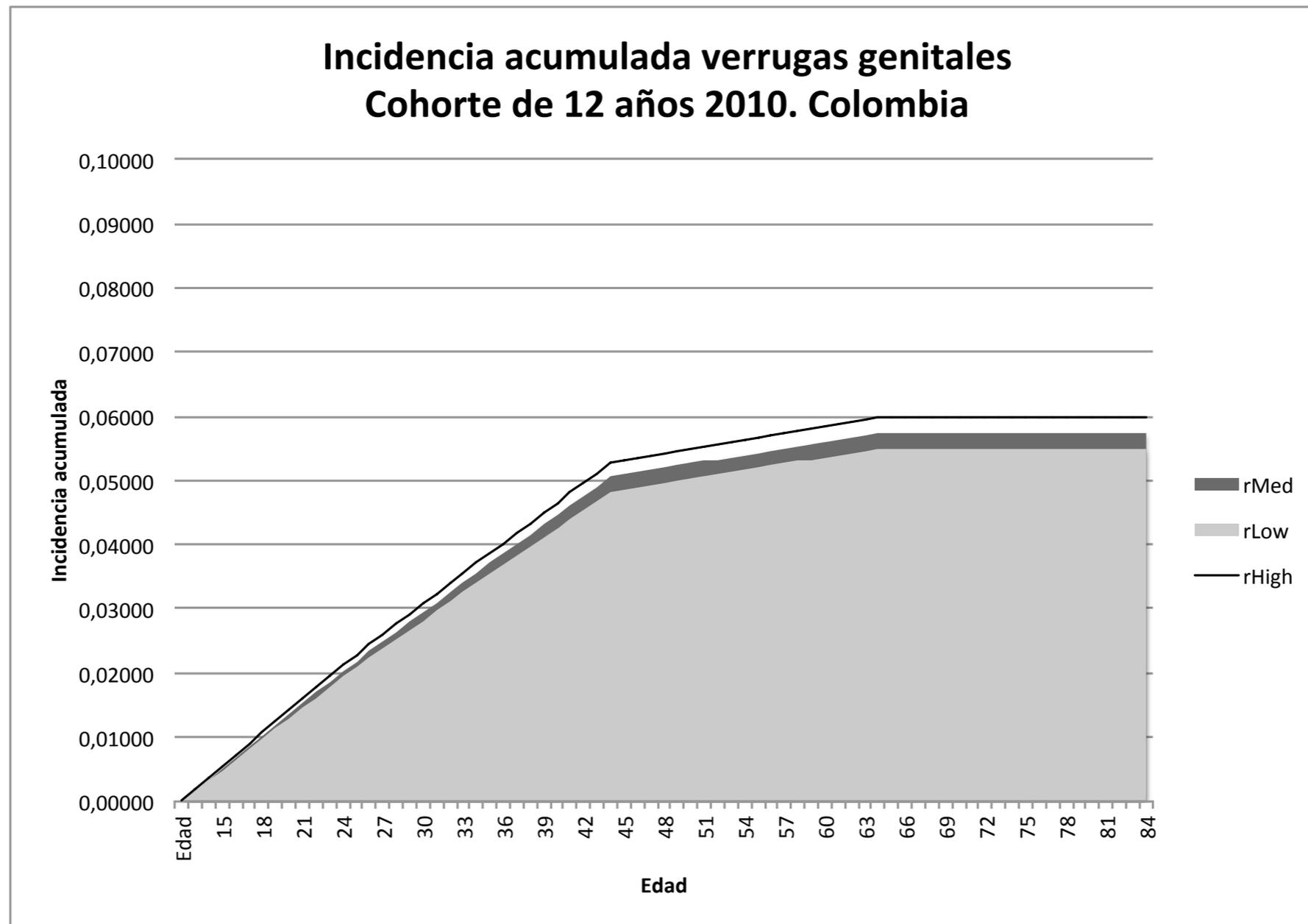
<i>Model's parameters</i>	
<b>16-18</b>	<b>63,12%</b>
<b>31-33</b>	<b>9,70%</b>
<b>45</b>	<b>7,82%</b>
<b>Other HPVhr</b>	<b>17,36%</b>
<b>Total</b>	<b>97,99%</b>

# Incidencia de verrugas genitales según edad

Rango Edad	Incidencia	Li	Ls
<b>10-13</b>	0	0	0
<b>14-25</b>	0,00171	0,00163	0,00179
<b>26-45</b>	0,00157	0,0015	0,00163
<b>46-65</b>	0,00036	0,00035	0,00038
<b>66-84</b>	0	0	0
<b>85+</b>	0	0	0
<b>14-65</b>	0,00114	0,00109	0,00119
<b>Todas</b>	0,00076	0,00073	0,00079

Hillemanns P, Breugelmans JG, Giesecking F, Benard S, Lamure E, Littlewood KJ, et al. Estimation of the incidence of genital warts and the cost of illness in Germany: a cross-sectional study. BMC Infect Dis. 2008;8:76

# Incidencia acumulada verrugas genitales



# Protección cruzada

- Efectividad de las vacunas contra otros genotipos de VPH con alguna similitud a los vacunales.
- Duración de la protección?

**2 artículos. Uno por vacuna para mujeres nunca antes expuestas al VPH**

Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial

The Impact of Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV; Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine on Infection and Disease Due to Oncogenic Nonvaccine HPV Types in Generally HPV-Naive Women Aged 16-26 Years

# Protección cruzada Bivalente

	Vaccine (n=5466)		Control (n=5452)		Vaccine effectiveness	
	Cases	Rate	Cases	Rate		
	31	0,15	43	0,21	28,30%	(-16,5 to 56,3)
HPV-31	3	0,01	18	0,09	83,40%	(43,3 to 96,9)
HPV-33	5	0,02	21	0,1	76,30%	(35,5 to 93,0)
HPV-35	1	0	3	0,01	66,80%	(-313,0 to 99,4)
HPV-52	14	0,07	6	0,03	-132,30%	(-637,5 to 16,2)
HPV-58	9	0,04	8	0,04	11,90%	(-233,4 to 61,7)
	8	0,04	10	0,05	20,40%	(-124,0 to 72,7)
HPV-39	3	0,01	5	0,02	40,30%	(-206,8 to 90,7)
HPV-45	0	0	2	0,01	100%	(-429,7 to 100)
HPV-59	0	0	1	0	100%	(-3779,6 to 100)
HPV-68	5	0,02	3	0,01	-65,80%	(-967,9 to 67,7)
HPV-51	9	0,04	9	0,04	0,50%	(-182,9 to 65,0)
HPV-56	0	0	2	0,01	100%	(-429,7 to 100)
HPV-66	3	0,01	7	0,03	57,40%	(-86,8 to 92,9)

Efectivo contra VPH 31 y 33

# Protección cruzada Tetravalente

	Vaccine (n=5466)		Control (n=5452)		Vaccine effectiveness	
	Cases	Rate	Cases	Rate		
HPV-31 or -45	49	1,4	81	2,3	40,3	(13,9 - 59,0)
HPV-31, -33, -45, -52	127	3,8	167	5	25,0	(5,0 - 40,9)
Individual						
HPV-31	31	0,9	57	1,6	46,2	(15,3 - 66,4)
HPV-33	15	0,4	21	0,6	28,7	(-45,1 - 65,8)
HPV-45	24	0,7	26	0,7	7,8	(-67,0 - 49,3)
HPV-52	50	1,4	61	1,7	18,4	(-20,6 - 45,0)
HPV-58	35	1	37	1	5,5	(-54,3 - 42,2)
Other						
HPV-35	14	0,4	17	0,5	17,8	(-77,1 - 62,5)
HPV-59	45	1,3	55	1,6	18,7	(-22,8 - 46,4)
HPV-31, -33, -35, -52	124	3,7	157	4,7	21,9	(0,6 - 38,8)
HPV-45 and -59	66	1,9	77	2,2	14,8	(-19,9 - 39,6)

Efectivo contra VPH 31 y 45

# Protección cruzada

- Efectividad adicional incluida en el modelo
  - Bivalente 7,8% (3,9-9,2%)
  - Tetravalente 5,9% (2,0-8,7%)
- Duración 5 años.

# Probabilidades de muerte

- Dependen del estado de la enfermedad y el tratamiento

	Cáncer estado I a cáncer estado II			Cáncer estado II a cáncer estado III			Cáncer estado III a cáncer estado IV		
Edad	Base	Rango análisis de		Base	Rango análisis de		Base	Rango análisis de	
0-10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11-14	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0.4	0	0.5	0.5	1	0.6	0.7	0.7	0.7
16-85	0.4	0	0.5	0.5	1	0.6	0.7	0.7	0.7

Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. Emerg Infect Dis. 2003 Jan;9(1):37-48.

Probabilidad de supervivencia y muerte			
Supervivencia CeCa1	0.97	0.85	0.99
Supervivencia CeCa2	0.91	0.78	0.92
Supervivencia CeCa3	0.71	0.58	0.72
Supervivencia CeCa4	0.40	0.27	0.41
Muerte Cáncer I	0.03	0.15	0.01
Muerte Cáncer II	0.09	0.22	0.08
Muerte Cáncer III	0.29	0.42	0.28
Muerte Cáncer IV	0.60	0.73	0.59
Probabilidad de síntomas			
Verrugas Genitales	0.15	0.12	0.18
Cáncer I	0.15	0.12	0.18
Cáncer II	0.23	0.20	0.25
Cáncer III	0.70	0.67	0.73
Cáncer IV	0.90	0.87	0.93

Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. Emerg Infect Dis. 2003 Jan;9(1):37-48.

<b>Parámetro</b>	<b>V medio</b>	<b>Li</b>	<b>Ls</b>
<b>Prop VPH 6-11 GW</b>	90%	90%	100%
<b>Prop 16-18 NICI+</b>	63%	50%	70%
<b>Prop 31, 33 o 45 en NICI+</b>	17%	14%	18%

Hillemanns P, Breugelmans JG, Giesecking F, Benard S, Lamure E, Littlewood KJ, et al. Estimation of the incidence of genital warts and the cost of illness in Germany: a cross-sectional study. BMC Infect Dis. 2008;8:76

HPV Prevalence in Colombian Women with Cervical Cancer: Implications for Vaccination in a Developing Country

# Efectividad de los tratamientos

- Tratamientos de verrugas genitales
- Tratamiento de estados pre-neoplásicos
- Tratamiento de estados neoplásicos

# Tamizaje

- Validación de los esquemas y efectividades basados en la Encuesta Nacional de Demografía y Salud de 2010
- Multitud de variables, inicio de la vida sexual, probabilidad de infección, probabilidad de toma de citología, esquema y parámetros de sensibilidad y especificidad, que se modelaron probabilísticamente y se ingresaron al modelo como parámetros de ajuste.
- Esquema 1-1-3 Ajustado probabilísticamente en cada grupo de edad.

<b>Cobertura de Vacunación</b>	60%	40%	80%	Supuesto
<b>Eficacia de la Vacuna Bivalente</b>				
<b>Eficacia de la Bivalente en la reducción de infección por VPH 16-18</b>	97%	92%	99%	Lu, 2011; Wheeler 2011, Lehtinen, 2011
<b>Eficacia de la Bivalente en la reducción de infección por otros VPH de alto riesgo</b>	8%	-3%	19%	
<b>Reducción (calculada) de la probabilidad de infección por VPH de alto riesgo</b>	63.90%	44.83%	78.53%	
<b>Eficacia de la Vacuna Tetravalente</b>				
<b>Eficacia de la Tetravalente en la reducción de infección por VPH 16-18</b>	98%	92%	100%	Lu, 2011; Garland ,2007; FUTURE II Study Group 2007
<b>Eficacia de la Tetravalente en la reducción de infección por otros VPH de alto riesgo</b>	25%	8%	41%	
<b>Eficacia de la Tetravalente en la reducción de infección por VPH 6 y 11</b>	99%	96%	100%	
<b>Reducción (calculada) de la probabilidad de infección por VPH 6-11</b>	89.10%	86.58%	99.80%	
<b>Reducción (calculada) de la probabilidad de infección por VPH de alto riesgo</b>	67.86%	46.95%	86.07%	
<b>Citología</b>				
<b>Sensibilidad (umbral ASCUS)</b>	73%	50%	82%	Koliopoulos, 2007
<b>Especificidad</b>	92%	90%	94%	
<b>Colposcopia</b>				
<b>Sensibilidad</b>	87%	24%	90%	Olaniyan, 2002
<b>Especificidad</b>	87%	68%	97%	
<b>Cobertura de la Citología</b>	90%	48%	94%	Profamilia 2010
<b>Efectividad tratamiento Verrugas Genitales</b>	53%	37%	70%	Kodner
<b>Efectividad tratamiento NIC 1</b>	91%	87%	99%	(48, 49)
<b>Efectividad tratamiento NIC 2,3</b>	95%	91%	98%	Martin_Hirsch, 2000
<b>Efectividad tratamiento Cáncer I</b>	58%	37%	91%	Martin_Hirsch, 2000, Rosa 2009
<b>Efectividad tratamiento Cáncer II</b>	47%	30%	74%	
<b>Efectividad tratamiento Cáncer III</b>	47%	30%	74%	
<b>Efectividad tratamiento Cáncer IV</b>	47%	30%	74%	
<b>% de Verrugas genitales Tratadas</b>	100%	60%	100%	Supuesto
<b>% de NIC1 Tratadas</b>	0%	0%	0%	Supuesto
<b>% de NIC2,3 Tratadas</b>	15%	15%	100%	Supuesto
<b>% de NIC2,3 persistentes Tratadas</b>	32%	32%	100%	Supuesto
<b>% de Cáncer Cervical I Tratados</b>	32%	32%	100%	Supuesto
<b>% de Cáncer Cervical II Tratados</b>	32%	32%	100%	Supuesto
<b>% de Cáncer Cervical III Tratados</b>	32%	32%	100%	Supuesto
<b>% de Cáncer Cervical IV Tratados</b>	32%	32%	100%	Supuesto
<b>% de seguimiento de los pacientes</b>	20%	20%	80%	Profamilia 2010, ajustada

# Vacunación Bivalente

- Esquema de tres dosis.
- Evidencia clínica de muy buena calidad acerca de la protección contra estadios pre-neoplásicos asociados a la infección por VPH genotipo 16 y 18, y por tanto totalmente plausible pensar que es efectivo contra Ca de Cuello uterino.

# Vacunación tetravalente

- Esquema de tres dosis.
- Evidencia clínica de muy buena calidad, protección contra estadios pre-neoplásicos asociados a la infección por VPH genotipo 16 y 18, y por tanto Ca de Cuello uterino.
- Evidencia clínica de efectividad de prevención de infección de genotipos asociados a desarrollo de verrugas genitales.

# Discapacidad

- Pesos de discapacidad para las condiciones médicas
- Estimación de  $DALYs = AVPP + AVPD$

# Costos del tratamiento

- Datos de Colombia
- Estudio previo de Gamboa et al 2008

# Costos tratamiento verrugas genitales

- Todos los casos detectados | Consulta + Colposcopia + Biopsia
- Opciones terapeuticas: Podofilina (80%), Cauterización (19,4%), Cirugía (0,6%)
- Fallas Podofilina (25%). Recidivas 20%
- Costo ponderado de tratamiento por caso **USD\$ 321,36 (Rango USD\$ 203,74-617,47)**

<b>PESO DE LA DISCAPACIDAD (Usado en el modelo)</b>	
Verrugas Genitales	0.00833
Cáncer Cervical I	0.08
Cáncer Cervical I Tratados	0.43
Cáncer Cervical II	0.75
Cáncer Cervical II Tratados	0.43
Cáncer Cervical III	0.75
Cáncer Cervical III Tratados	0.43
Cáncer Cervical IV	0.75
Cáncer Cervical IV Tratados	0.93
Vos T, Begg S. The victorian burden of disease study: Morbidity, D.o.P.S. Public Health Division, State of Victoria (Australia). Melbourne1999	

<b>Costo Intervención (US dólares 2011)</b>	<b>Base</b>	<b>LI</b>	<b>LS</b>	<b>Referencia</b>
Costo por Vacuna Bivalente	13.48	13.48	30.22	MPS
Costo por Vacuna Tetravalente	15.15	15.15	33.96	MPS
Costo esquema bivalente	44.47	44.47	94.68	MPS
Costo esquema tetravalente	49.48	49.48	105.91	MPS
Costo Administración por dosis de vacuna	1.00	1.00	5.00	Supuesto
Costo Citología	7.42	6.90	21.45	Gamboa, 2008
Costo Colposcopia	53.35	49.67	106.70	
Costo Colposcopia + Biopsia	159.02	98.26	229.28	
Costo Prueba ADN-VPH	14.15	9.71	73.14	
Tratamiento de NIC I	79.35	79.35	644.03	
Tratamiento para NIC II, III (LEEP)	261.64	243.54	1,504.02	
Tratamiento para Cáncer I	3,451.21	3,212.51	6,902.42	
Tratamiento para Cáncer II	4,381.13	4,078.10	8,427.95	
Tratamiento para Cáncer III	4,381.13	4,078.10	8,427.95	
Tratamiento para Cáncer IV	4,381.13	4,078.10	8,427.95	
Seguimiento de NIC II, III	1,117.48	202.46	1,536.53	
Seguimiento de Cáncer invasivo	1,898.92	1,767.59	2,848.38	
Verificación de Diagnóstico para NIC I, II, III	270.81	252.08	455.75	

# Costos de las intervenciones preventivas

- Costo por citología, y/o colposcopia y/o biopsia. Ajustado según simulaciones
- Precios de las vacunas solicitado al MPS
- Precios en USD a tasa de cambio oficial de dic 31 de 2010

# Tasas de descuento y otros supuestos

- **Descuento** de costos y beneficios 3% anual: Se valora más los resultados en el corto tiempo.
- **Perspectiva:** El sistema de salud colombiano. Por tanto solo se consideran los costos médicos directos.
- **Año base:** 2010
- **Cohorte inicial:** 430,859 niñas de 12 años

# Supuestos I

- Cobertura 60%
- Costo de administración de 1 USD por dosis (Muy conservador)
- Incidencia acumulada de verrugas ~4% a lo largo de la vida.

# Supuestos clínicos 2

- Porcentaje de casos tratados: 32% anual para NIC2-3 persistente o cualquier estado de Cáncer. Para ajustar los escenarios de detección temprana o solo tratamiento de la enfermedad
- Efectividad cruzada contra otros de alto riesgo: 8% Bivalente y 25% Tetravalente.
- Reducción total AR Bivalente 64%; Tetravalente 68%.

# Resultados Caso base

Escenario	Variable	Casos Detectados	Costos sin Descuento	Costos con Descuento	Muertes	APVP Sin descuento	APVP con descuento	DALYs Sin Descuento	DALYs con Descuento
No hacer nada	Vacunación		\$ -	\$ -					
	Tamizaje								
	Verrugas Genitales	18.275	\$ 5.872.797	\$ 2.690.946					
	NIC I Bajo riesgo	-	\$ -	\$ -					
	NIC I Alto riesgo	-	\$ -	\$ -					
	NIC II- III	-	\$ -	\$ -					
	In Situ	-	\$ -	\$ -					
	Cáncer I	5.072	\$ 9.025.912	\$ 2.216.823					
	Cáncer II	3.957	\$ 8.180.735	\$ 1.952.815					
	Cáncer III	4.947	\$ 10.228.415	\$ 2.389.730					
	Cáncer IV	1.307	\$ 2.702.915	\$ 621.217					
	Cáncer Total	15.284	\$ 30.137.976	\$ 7.180.584	4.773	3.178.474	875.838		
	Total	33.559	\$ 36.010.774	\$ 9.871.530		-	-	131.042	35.953
Tamizaje	Vacunación		\$ -	\$ -					
	Tamizaje		\$ 153.555.002	\$ 66.425.167					
	Verrugas Genitales	18.672	\$ 6.000.480	\$ 2.925.292					
	NIC I Bajo riesgo	7.850	\$ -	\$ -					
	NIC I Alto riesgo	41.252	\$ -	\$ -					
	NIC II- III	24.669	\$ 6.105.235	\$ 2.402.504					
	In Situ	8.080	\$ 4.266.036	\$ 1.368.188					
	Cáncer I	2.355	\$ 4.185.008	\$ 1.146.679					
	Cáncer II	1.576	\$ 3.258.537	\$ 857.053					
	Cáncer III	1.672	\$ 3.457.557	\$ 874.223					
	Cáncer IV	418	\$ 863.908	\$ 213.213					
	Cáncer Total	6.021	\$ 11.765.009	\$ 3.091.168	1.757	3.123.103	860.795		
	Total	106.544	\$ 181.691.763	\$ 76.212.319		-	-	53.911	16.031

Escenario	Variable	Casos Detectados	Costos sin Descuento	Costos con Descuento	Muertes	APVP Sin descuento	APVP con descuento	DALYs Sin Descuento	DALYs con Descuento
<b>Tamizaje + Vac. Bivalente</b>	Vacunación		\$ 11.496.180	\$ 11.496.180					
	Tamizaje		\$ 153.878.790	\$ 66.529.165					
	Verrugas Genitales	18.672	\$ 6.000.480	\$ 2.925.292					
	NIC I Bajo riesgo	8.569	\$ -	\$ -					
	NIC I Alto riesgo	26.231	\$ -	\$ -					
	NIC II- III	15.673	\$ 3.878.969	\$ 1.528.334					
	In Situ	5.129	\$ 2.708.021	\$ 861.855					
	Cáncer I	1.576	\$ 2.801.450	\$ 755.654					
	Cáncer II	1.063	\$ 2.198.103	\$ 568.951					
	Cáncer III	1.139	\$ 2.354.256	\$ 585.809					
	Cáncer IV	285	\$ 589.853	\$ 143.295					
	Cáncer Total	4.063	\$ 7.943.662	\$ 2.053.708	1.190	3.117.673	858.136		
<b>Total</b>	<b>80.199</b>	<b>\$ 186.547.354</b>	<b>\$ 85.721.641</b>		<b>-</b>	<b>-</b>	<b>35.885</b>	<b>10.515</b>	
<b>Tamizaje + Vac. Tetravalente</b>	Vacunación		\$ 12.791.342	\$ 12.791.342					
	Tamizaje		\$ 153.613.656	\$ 66.456.589					
	Verrugas Genitales	8.892	\$ 2.857.656	\$ 1.304.926					
	NIC I Bajo riesgo	8.569	\$ -	\$ -					
	NIC I Alto riesgo	26.231	\$ -	\$ -					
	NIC II- III	15.673	\$ 3.878.969	\$ 1.528.334					
	In Situ	5.129	\$ 2.708.021	\$ 861.855					
	Cáncer I	1.576	\$ 2.801.450	\$ 755.654					
	Cáncer II	1.063	\$ 2.198.103	\$ 568.951					
	Cáncer III	1.139	\$ 2.354.256	\$ 585.809					
	Cáncer IV	285	\$ 589.853	\$ 143.295					
	Cáncer Total	4.063	\$ 7.943.662	\$ 2.053.708	1.190	3.117.673	858.136		

# Disminución de la carga

Casos evitados *respecto a no hacer nada*

	Tamizaje	Bivalente	Tetravalente
Verrugas Genitales			9.382
Cáncer I	2.718	3.496	3.496
Cáncer II	2.381	2.894	2.894
Cáncer III	3.275	3.808	3.808
Cáncer IV	890	1.022	1.022
Cáncer Total	9.263	11.221	11.221
Muertes	3.015	3.583	3.583
AVSs	15.043	17.702	17.702
DALYs	19.922	25.438	25.478

# Disminución de la carga

Casos evitados *respecto a no hacer nada*

	Tamizaje	Bivalente	Tetravalente
Verrugas Genitales			9.382
Cáncer I	2.718	3.496	3.496
Cáncer II	2.381	2.894	2.894
Cáncer III	3.275	3.808	3.808
Cáncer IV	890	1.022	1.022
Cáncer Total	9.263	11.221	11.221
Muertes	3.015	3.583	3.583
AVSs	15.043	17.702	17.702
DALYs	19.922	25.438	25.478

Casos evitados *respecto a tamizaje*

# Disminución de la carga

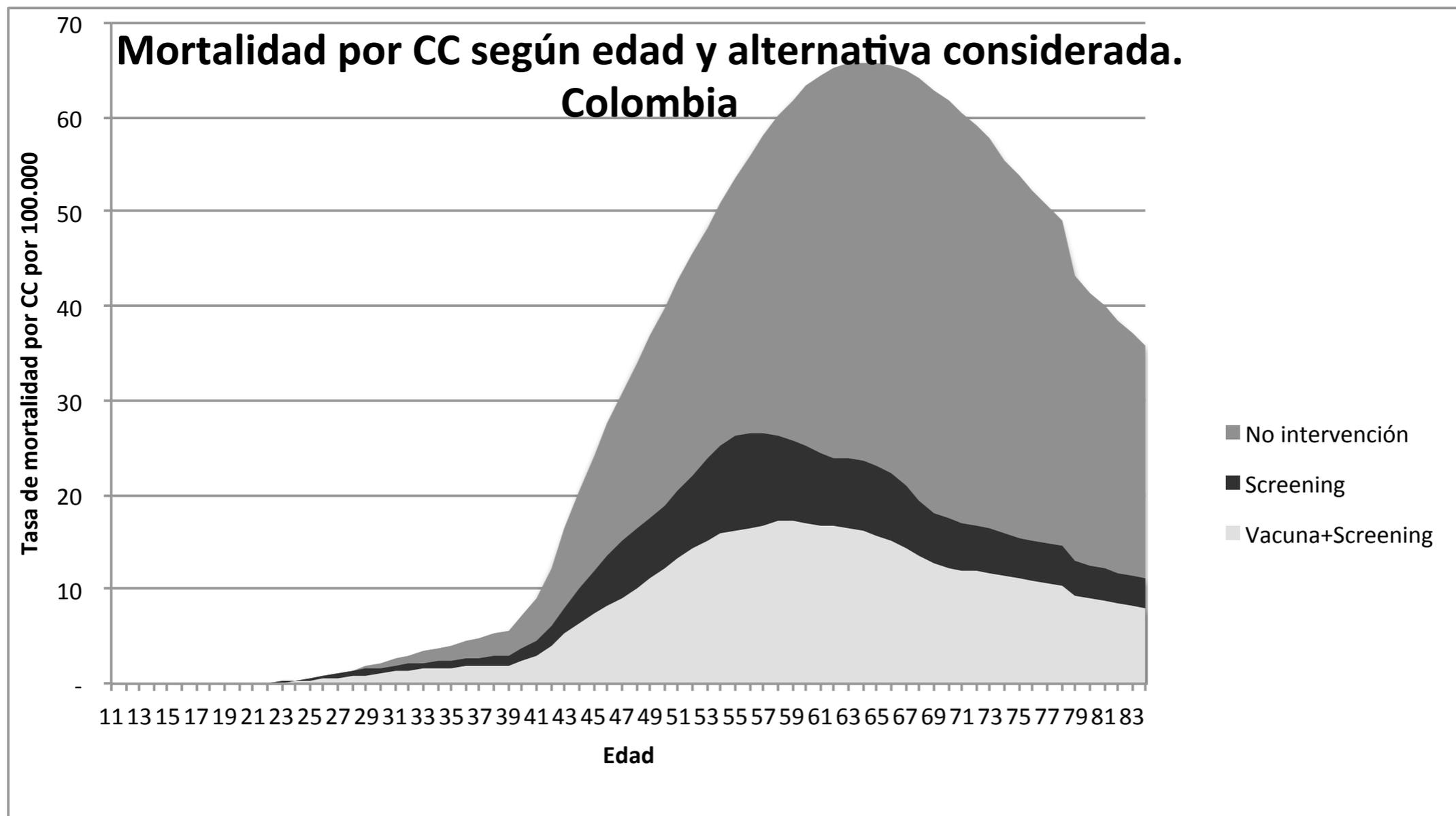
Casos evitados *respecto a no hacer nada*

	Tamizaje	Bivalente	Tetravalente
Verrugas Genitales			9.382
Cáncer I	2.718	3.496	3.496
Cáncer II	2.381	2.894	2.894
Cáncer III	3.275	3.808	3.808
Cáncer IV	890	1.022	1.022
Cáncer Total	9.263	11.221	11.221
Muertes	3.015	3.583	3.583
AVSs	15.043	17.702	17.702
DALYs	19.922	25.438	25.478

Casos evitados *respecto a tamizaje*

	Bivalente	Tetravalente
Cáncer I	779	779
Cáncer II	513	513
Cáncer III	533	533
Cáncer IV	133	133
Cáncer Total	1.958	1.958
Muertes	567	567
AVSs	2.659	2.659
DALYs	5.517	5.556

# Mortalidad por Cáncer de cervix



# El programa de tamizaje actual

- Evita 3015 muertes por cáncer de cuello uterino el 63% de las muertes que habrían si no se implementara.
- Disminuye el costo de la carga de enfermedad por ca de cuello uterino en US \$7,3 millones
- Sin embargo a valor presente implica un costo de US \$66 millones por cohorte de mujeres sometidas al programa

# Costos programas de vacunación

- Bivalente: US \$ 11.496.180
- Tetravalente: US \$ 12.791.342
  - No se consideran costos administrativos adicionales Sino solo USD1 por dosis
  - Vacunando solo el 60%

# Comparaciones

- Los análisis de costo-efectividad realizan comparaciones entre alternativas en términos de costos y resultados.
- Indicador de comparación: RAZÓN DE COSTO-EFECTIVIDAD INCREMENTAL (ICER).
- Costo por unidad adicional de resultado

# ICER

$$\text{ICER} = \frac{\text{Costo B} - \text{Costo A}}{\text{Resultado B} - \text{Resultado A}}$$

Costo por unidad adicional de resultado

Resultados: Muertes evitadas; Años de vida salvados o DALYs evitados

# Umbral de disponibilidad a pagar

# Umbral de disponibilidad a pagar

- PIB per capita= Producción promedio por persona en unidades monetarias

# Umbral de disponibilidad a pagar

- PIB per capita= Producción promedio por persona en unidades monetarias

PIB per cápita= Umbral de  
disponibilidad a pagar por  
AÑO de vida ganado o  
DALY evitado

# Umbral de disponibilidad a pagar

- PIB per capita= Producción promedio por persona en unidades monetarias

PIB per cápita= Umbral de  
disponibilidad a pagar por  
AÑO de vida ganado o  
DALY evitado

PIBpc 2010  
**US\$6,294**

# Costo-efectividad vs No hacer nada CB

Alternativa	Costos totales	AVADs	ICER
<i>No hacer nada</i>	\$ 9.871.530	35.953	
<i>Tamizaje</i>	\$ 75.977.973	16.031,5	\$ 3.318,3
<i>Tamizaje + Vac Bivalente</i>	\$ 85.160.188	10.514,9	\$ 2.959,6
<i>Tamizaje + Vac Tetravalente</i>	\$ 84.996.755	10.475,3	\$ 2.948,6

# “Competing choice”

- Cuando son más de dos alternativas mutuamente excluyentes.
- Costo por unidad adicional de compra
- Varias opciones: Comparaciones individuales con la siguiente mejor luego de haber organizado incrementalmente por costos.

# Competing Choice

Alternativa	Costos	Costos incrementales	AVP	AVS	DALYS	DALYS evitados	ICER US\$/AVS	ICER US\$/DALYevitado
No hacer nada	\$ 9.871.530		875.837,7		35.953,2			
Tamizaje	\$ 75.977.973	\$ 66.106.443	860.795,0	15.042,7	16.031,5	19.921,7	\$ 4.395	\$ 3.318
Tamizaje + Vac Tetravalente	\$ 84.996.755	\$ 9.018.782	858.136,0	2.659,0	10.475,3	5.556,2	\$ 3.392	\$ 1.623
Tamizaje + Vac Bivalente	\$ 85.160.188	\$ 163.434	858.136,0	-	10.514,9	- 39,6	dominated	dominated

Nada vs Tam= \$3318/DALY evitado (45.038, dom)

Tam vs Tam+4Val= \$1623/DALY evitado (dom, \$843)

Tam+2Val: DOMINADA (517.648, dom)

# Competing Choice

Excluyendo Verrugas del análisis

Alternativa	Costos	Costos incrementales	AVP	AVS	ICER US\$/AVS
No hacer nada	\$ 7.180.584		875.837,7		
Tamizaje	\$ 73.287.027	\$ 66.106.443	860.795,0	15.042,7	\$ 4.395
Tamizaje + Vac Bivalente	\$ 82.469.243	\$ 9.182.216	858.136,0	2.659,0	\$ 3.453
Tamizaje + Vac Tetravalente	\$ 83.691.829	\$ 1.222.586	858.136,0	-	dominated

Tam \$4395/AVS (80.597-dom)

2Val \$3453/AVS (dom, dom)

4Val DOMINADA (dom, 1250)

# Análisis de sensibilidad

- Incertidumbre en los parámetros genera una Incertidumbre en los resultados
- A qué variables son más sensibles los resultados (Comparaciones)

## ASD del ICER por AVG. No Hacer Nada Vs Tamizaje

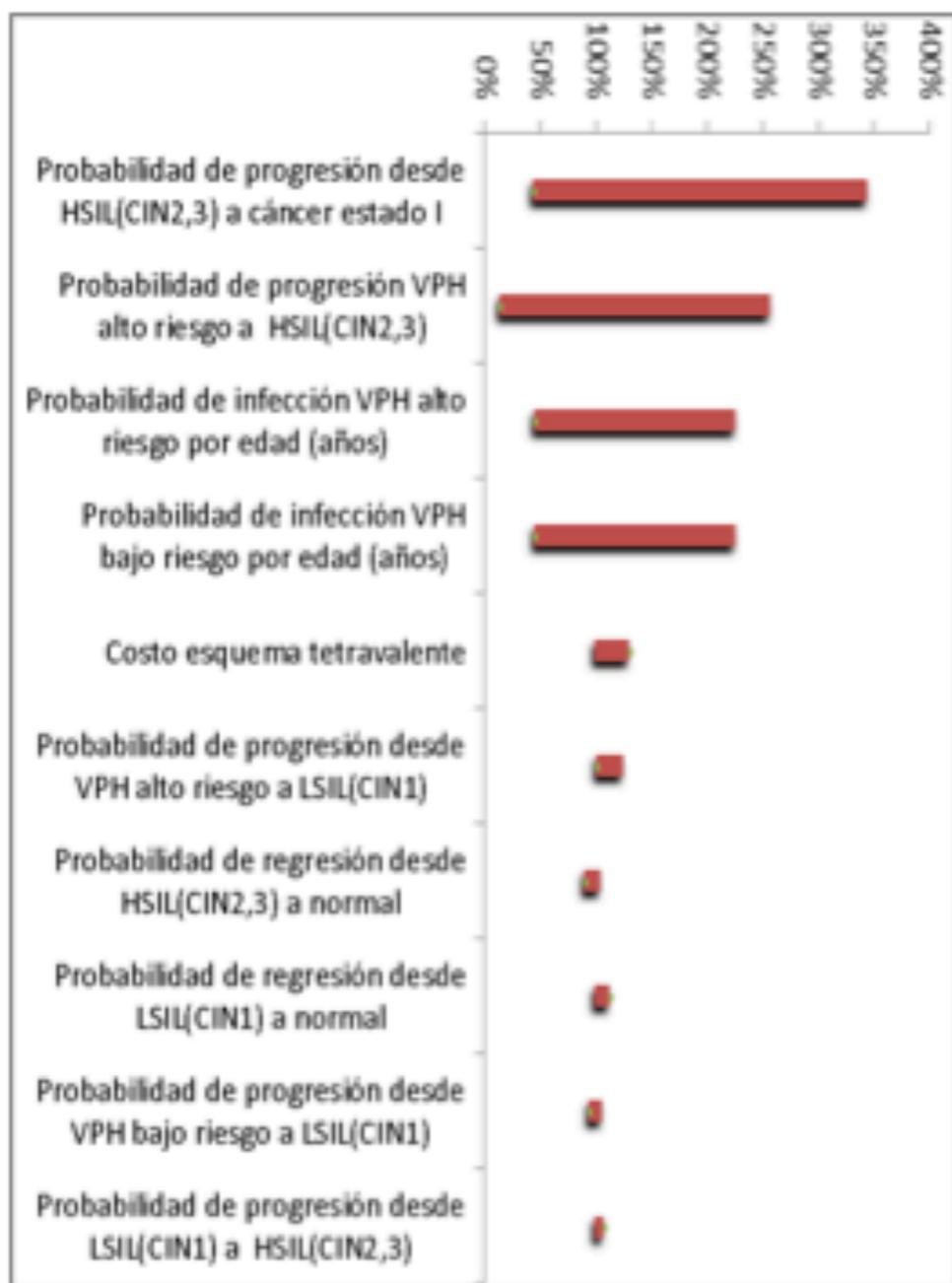


## ASD del ICER por AVG. No Hacer Nada Vs Tamizaje más Bivalente

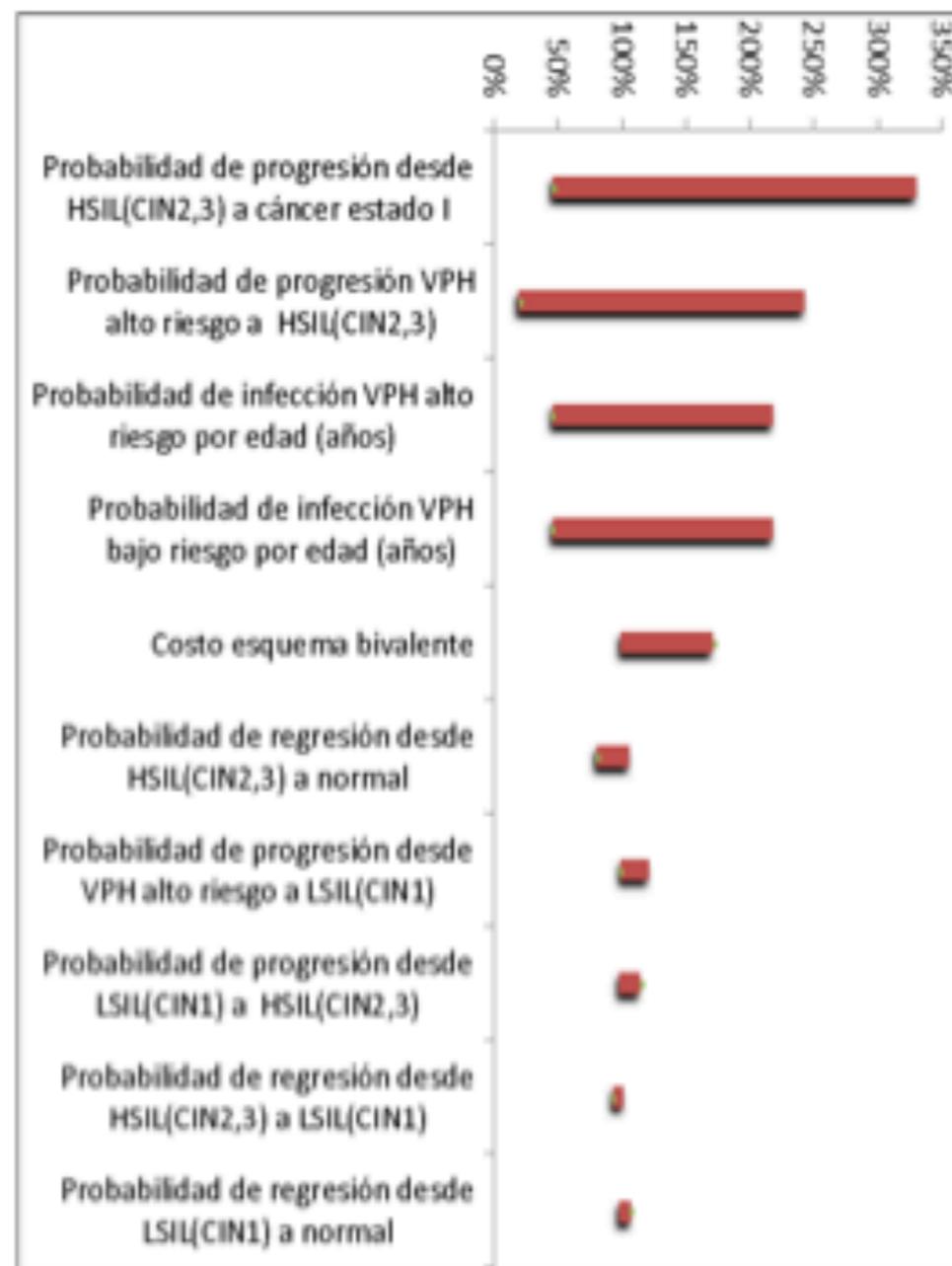


Variables a las que son más sensibles:  
 Probabilidades de progresión a Cáncer y  
 de infección por VPH

## ASD del ICER por AVG. No Hacer Nada Vs Tamizaje más Vacuna Tetravalente



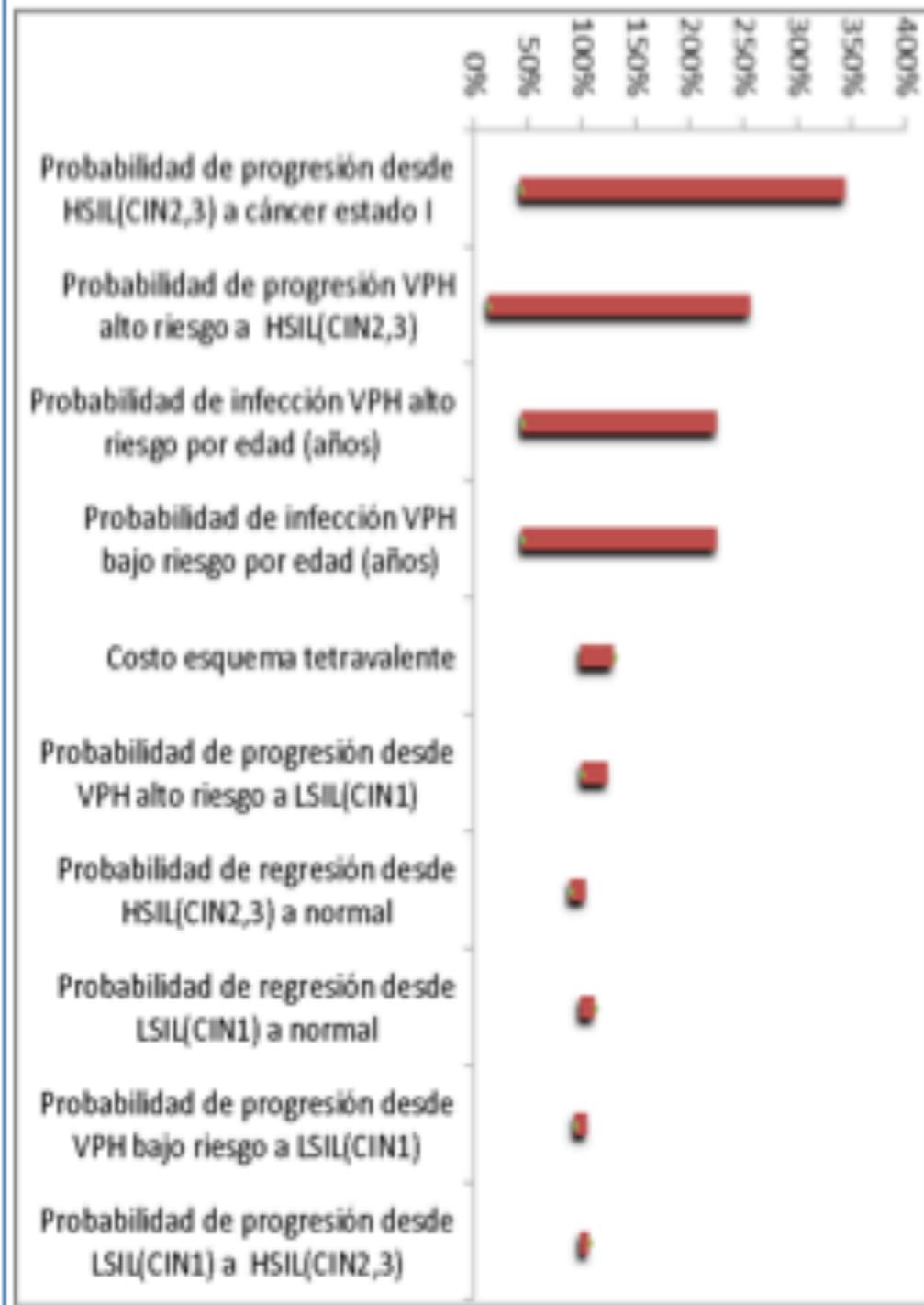
## ASD del ICER por AVG. Tamizaje Vs Tamizaje más vacuna Bivalente



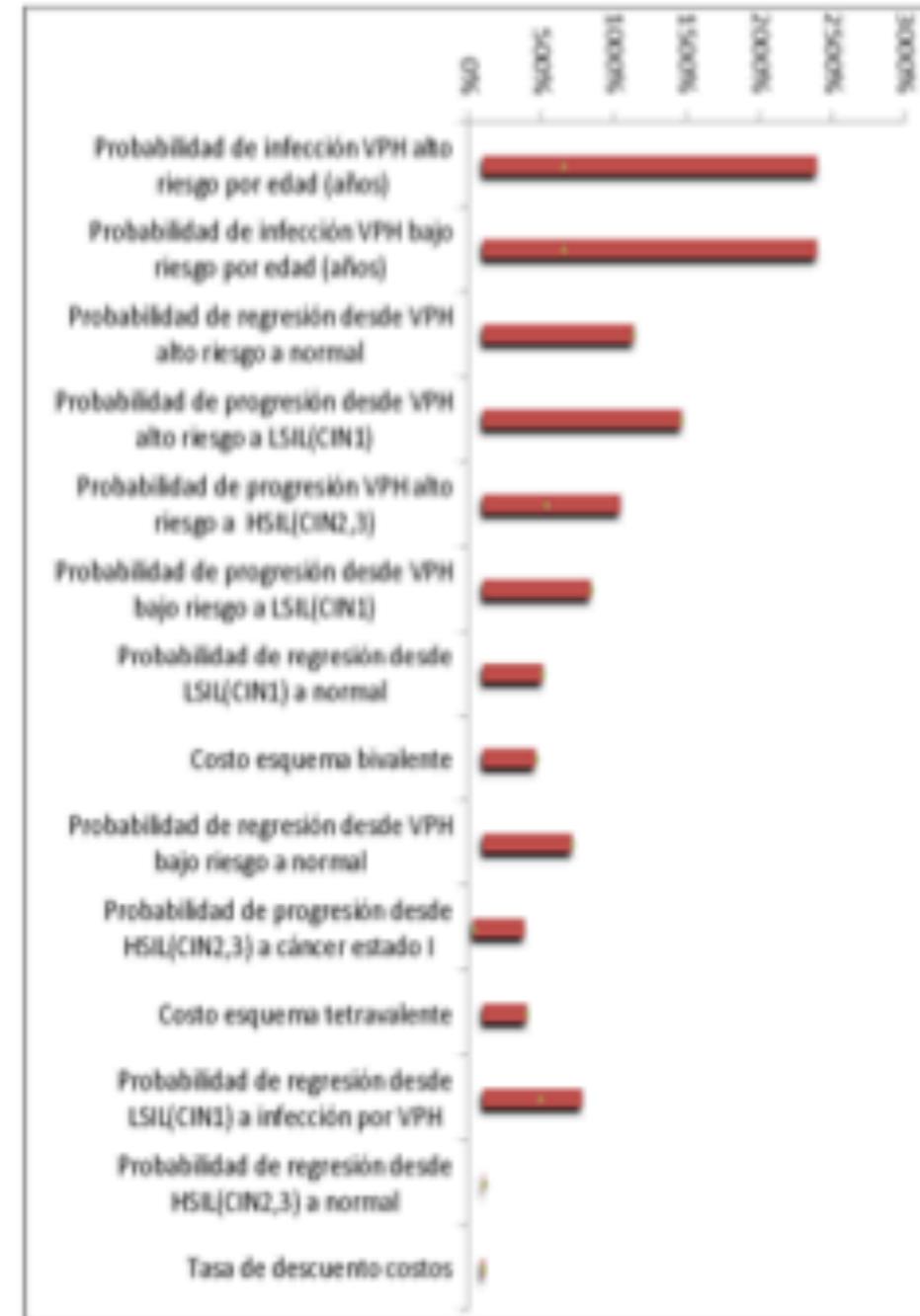
# Costos esquemas de vacunación



### ASD del ICER por AVG. Tamizaje Vs Tamizaje más Tetravalente



### ASD del ICER por AVG para Tamizaje + Vacunación Bivalente VS Tamizaje + Vacunación Tetravalente



*Probabilidades de progresión y costos de vacunas*

# Parámetros críticos para la evaluación

- Incidencia verrugas
- Costos verrugas
- Protección cruzada (magnitud y duración)

# Análisis de escenarios

# Incluyendo la protección cruzada

Alternativa	Costos	Costos incrementales	AVP	AVS	DALYS	DALYS evitados	ICER US\$/AVS	ICER US\$/DALYevitado
No hacer nada	\$ 9.871.530		875.837,7		35.953,2			
Tamizaje	\$ 75.977.973	\$ 66.106.443	860.795,0	15.042,7	16.031,5	19.921,7	\$ 4.395	\$ 3.318
Tamizaje + Vac Bivalente	\$ 84.714.516	\$ 8.736.543	822.796,4	37.998,5	8.981,4	7.050,1	\$ 230	\$ 1.239
Tamizaje + Vac Tetravalente	\$ 84.847.000	\$ 132.484	834.782,3	- 11.985,8	9.744,0	- 762,5	dominated	dominated

Protección de por vida

# Variando la incidencia de las verrugas

Multiplicador incidencia Verrugas	0,5	0,75		1,5	2	3
<b>Tamizaje</b>	\$ 3.318	\$ 3.318	<b>Tamizaje</b>	\$ 3.318	\$ 3.318	\$ 3.318
<b>Tamizaje + Vac Bivalente</b>	\$ 1.664	\$ 1.664	<b>Tamizaje + Vac Tetravalente</b>	\$ 1.493	\$ 1.364	\$ 1.108
<b>Tamizaje + Vac Tetravalente</b>	\$ 26.726	\$ 6.159	<b>Tamizaje + Vac Bivalente</b>	dominated	dominated	dominated

# Variando el precio del tratamiento de las verrugas

<b>Costo tto Verruga</b>	<b>\$ 204</b>	<b>\$ 617</b>
<b>Tamizaje</b>	<b>\$ 3.318</b>	<b>\$ 3.318</b>
<b>Tamizaje + Vac Tetraivalente</b>	<b>\$ 1.800</b>	<b>\$ 1.177</b>
<b>Tamizaje + Vac Bivalente</b>	<b>dominated</b>	<b>dominated</b>

# Vacunas a igual precio

Alternativa	Costos	Costos incremenatales	AVP	AVS	DALYS	DALYS evitados	ICER US\$/AVS	ICER US\$/DALYevitado
No hacer nada	\$ 9.871.530		875.837,7		35.953,2			
Tamizaje	\$ 75.977.973	\$ 66.106.443	860.795,0	15.042,7	16.031,5	19.921,7	\$ 4.395	\$ 3.318
Tamizaje + Vac Tetravalente	\$ 83.701.593	\$ 7.723.620	858.136,0	2.659,0	10.475,3	5.556,2	\$ 2.905	\$ 1.390
Tamizaje + Vac Bivalente	\$ 85.160.188	\$ 1.458.596	858.136,0	-	10.514,9	- 39,6	dominated	dominated

# Discusión

- En cuanto al efecto sobre el Cáncer de cuello uterino en el caso base no hay una diferencia entre las dos vacunas. Sus intervalos de confianza son muy similares, por lo que no se puede diferenciar en este aspecto por la efectividad.
- Un factor determinante y con un gran nivel de incertidumbre es la existencia, valor y duración de un efecto de protección cruzada contra genotipos de alto riesgo no incluidos en la vacuna

# Discusión

- En el caso base el principal factor diferenciador de las dos vacunas en el es el efecto sobre las verrugas genitales, cuando no se considera un efecto protector cruzados.
- En un escenario conservador de una incidencia acumulada de verrugas menor al 5%, los costos evitados llegan a superar los costos incrementales de la vacuna TV, sin embargo esto está sujeto también a los costos de tratamiento de estos casos

# Discusión

- Comparado contra no hacer nada el actual programa de tamizaje aunque con una efectividad de alrededor de 60% es costo-efectivo, con un ICER inferior US\$4000/AVS. Sin embargo es un programa altamente costoso
- Las variables a las que los resultados son más sensibles son las probabilidades de transición a estados iniciales de cáncer, que se validan al obtener resultados acorde con las cifras nacionales
- Luego se sitúan los costos de los esquemas de vacunación como las otras variables a las que los resultados son sensibles.

# Conclusiones

- En una trama competitiva y teniendo en cuenta los efectos sobre las verrugas genitales sin protección cruzada. La estrategia de vacunación con TV es la estrategia costo-efectiva a un ICER de US\$1.623 por DALY evitado.
- Protección cruzada de por vida a los valores actuales hace que la BV sea la costo-efectiva

# Conclusiones

- Sin tomar en cuenta el efecto contra verrugas tanto BV como TV combinadas con el actual programa de tamizaje son costo-efectivas y la selección se basa en la disponibilidad a pagar.
- Se debe tener en cuenta para la decisión la evaluación del impacto presupuestal.