



Trabajo de Fin de Máster en Métodos Cuantitativos de
Investigación en Epidemiología

Análisis coste-efectividad de un programa de vacunación universal con una vacuna nonavalente contra el VPH en España

Autor: Herman Hans Díaz García

Tutor: Vicente Pastor y Aldeguer

Septiembre 2019

INDICE

RESUMEN	3
SUMARY	4
I. INTRODUCCIÓN	5
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	8
III. METODOLOGÍA	9
IV. RESULTADOS	16
V. CONCLUSIONES	23
VI. BIBLIOGRAFÍA	26
ANEXOS	32

RESUMEN

Objetivos: Estimar el impacto en la Salud Pública y rentabilidad de un programa de vacunación universal con una vacuna VPH nonavalente (9-VPH) en comparación con el actual programa de vacunación VPH tetravalente (4-VPH) sólo en niñas en España⁽¹⁾.

Metodología: Se utilizó un modelo matemático dinámico determinístico para simular la carga de la enfermedad relacionada con el VPH en España^(1,2). El modelo simuló la historia natural de la infección por VPH y sus desenlaces⁽¹⁻¹³⁾. El resultado principal fue el número de individuos con cánceres relacionados con el VPH (cáncer de cérvix, genital, anal y orofaríngeo) y neoplasia intraepitelial cervical (NIC)^(2,6,14). Los costes incluidos en el análisis fueron aquellos en los que se incurrió al tratar el cáncer relacionado con el VPH y la NIC^(6,14-17). Los efectos en la salud se midieron como años de vida ajustados por calidad (AVAC)^(1,7,15,16,18-20). El horizonte temporal se estableció en 25 años, y tanto los efectos como los costes se descontaron un 1,5% anual. Los efectos sobre la salud y los costes se acumularon a lo largo del horizonte temporal y se utilizaron para estimar la Razón de Coste-Efectividad Incremental (ICER)^(8,15,21).

Resultados: La vacunación con 9-VPH universal comparada con la 4-VPH sólo en niñas, reduciría la carga epidemiológica en 246,899 casos menos y 5,618 casos de cánceres evitados, entre hombres y mujeres en el horizonte temporal de 25 años. El análisis económico realizado en niñas y niños españoles de 12 años de edad con la vacuna nonavalente (9-VPH) en comparación con la vacuna tetravalente (4-VPH), sólo a las niñas, resultó altamente rentable con un ICER estimado en €14,151 por años de vida ajustado a calidad, muy por debajo del umbral de disposición a pagar de 30000 €/AVAC ganado establecido como referencia para las evaluaciones económicas^(1,6,22). La ICER fue sensible al coste de la vacuna y a la cobertura de la vacunación en varones y en menor intensidad a la tasa de descuento⁽⁶⁾.

Conclusión:

La rentabilidad de la implementación de la vacuna universal nonavalente contra el VPH resultó ser más coste-efectiva en comparación con la vacuna tetravalente sólo en niñas en España^(1,6,23). La vacuna nonavalente universal frente a la vacuna tetravalente sólo en niñas contra el VPH, proporcionó mejores beneficios incrementales para la Salud Pública (años de vida ganados y eventos de enfermedad evitados).

SUMMARY

Objectives: To estimate the impact on Public Health and profitability of a universal vaccination program with a nonavalent HPV vaccine (9-HPV) compared to the current tetravalent HPV vaccination program (4-HPV) only in girls in Spain^(24–27).

Methodology: A deterministic dynamic mathematical model was used to simulate the burden of HPV-related disease in Spain. The model simulated the natural history of HPV infection and its outcomes^(24,28,29). The main outcome was the number of individuals with HPV-related cancers (cervical, genital, anal and oropharyngeal cancer) and cervical intraepithelial neoplasia (CIN). The costs included in the analysis were those incurred in treating cancer related to HPV and IAS. The health effects were measured as quality-adjusted life years (QALY). The time horizon was established at 25 years, and both the effects and the costs were discounted by 1,5% annually. The effects on health and costs accumulated along the time horizon and were used to estimate the Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER).

Results: Vaccination with 9-HPV universal compared to 4-HPV only in girls, would reduce the epidemiological burden in 246,899 fewer cases and 5,618 cases of avoided cancers, among men and women in the 25-year time horizon⁽³⁰⁾. The economic analysis performed on Spanish girls and boys of 12 years of age with the nonavalent vaccine (9-HPV) compared to the tetravalent vaccine (4-HPV), only for girls, was highly profitable with an estimated ICER of € 14,151 for years of quality-adjusted life, well below the willingness to pay threshold of € 30000 / QALY earned as a reference for economic evaluations⁽²⁷⁾. The ICER was sensitive to the cost of the vaccine and the vaccination coverage in men and to a lesser extent the discount rate.

Conclusion:

The profitability of the implementation of the universal nonavalent HPV vaccine proved to be more cost-effective compared to the tetravalent vaccine only in girls in Spain. The universal nonavalent vaccine against the tetravalent vaccine only in girls against HPV, provided better incremental benefits for Public Health (years of life gained and disease events avoided).

I. INTRODUCCIÓN

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes en el mundo y se considera una causa necesaria pero no suficiente en la producción de patologías oncológicas^(2,7-13,18,22,23,31-42).

La prevalencia del VPH en la actualidad depende del género y de la edad⁽³⁶⁾. Afecta al 12% de las mujeres y al 20% de los hombres en el mundo; y a nivel de la población española la prevalencia global es del 14,3%⁽⁴³⁾. En las mujeres de hasta 25 años, la prevalencia aumenta alrededor del 25%; mientras que las mayores de 30 años disminuye al 5-10%. En el caso de los hombres de 50 años o menos, la prevalencia se sitúa entre el 30-50% y en los que superan los 50 años, la prevalencia del cáncer de pene y ano se incrementa^(44,45).

Diversos estudios han demostrado ampliamente la relación del VPH con lesiones premalignas como las neoplasias cervicales intraepiteliales (NIC) y malignas como los cánceres anogenitales y orales, asociados a genotipos oncogénicos⁽⁴⁵⁾; así como también con lesiones benignas como las verrugas ano-genitales y papilomatosis respiratoria recurrente, producidas principalmente por genotipos no-oncogénicos^(45,46).

Dentro de los genotipos oncogénicos, encontramos que el 70% de los cánceres de cérvix están relacionados a los tipos 16 y 18, que conjuntamente con los genotipos 45, 31, 33 y 52 producen más del 85% de los casos^(1,2,7,12,18,27,31,32,34,37,47,48). De igual modo entre los tipos no-oncogénicos, los genotipos 6 y 11, son los que están relacionados a la aparición del 90% de verrugas ano-genitales^(1,2,39,47).

Si bien el cáncer de cérvix tiene la mayor carga de cáncer asociado al VPH en todo el mundo y cada vez se reconoce más como un problema de Salud Pública, otros cánceres asociados con el VPH, como los cánceres de orofaringe, ano y pene, también producen una morbilidad y mortalidad importante. De hecho, la mayoría de los programas en todo el mundo no incluyen una recomendación para vacunar a los niños, principalmente debido al coste y al poco reconocimiento de una epidemia emergente de cánceres asociados con el VPH en los hombres^(14,48-50).

En los EEUU, El 78% de los cánceres asociados al VPH en hombres son cánceres orofaríngeos. Su incidencia está aumentando en un 5% anual, superando por primera vez las tasas de incidencia del cáncer de cérvix en 2010^(2,47,50). Tendencias similares han sido informados en otros países de altos ingresos. A diferencia de las pruebas de Papanicolaou para el cribado del cáncer de cérvix, no existe una prueba de cribado para detectar el cáncer pre-maligno o de orofaringe en etapa temprana^(9,14). Como resultado, la mayoría de los pacientes presentan una enfermedad avanzada que involucra ganglios linfáticos regionales^(9,50).

De manera similar, las tasas de cáncer anal están aumentando tanto en hombres como en mujeres, y la mayoría de los pacientes presentan enfermedad localmente avanzada o metastásica⁽⁵⁰⁾. Debido a que la detección no está disponible o no es factible para casi todos los cánceres no cervicales asociados al VPH, es probable que la incidencia de cánceres relacionados al VPH (principalmente en los hombres) continúe aumentando hasta que la generación actual de adolescentes vacunados alcance la mediana edad a 30 años de una carga creciente de cánceres asociados al VPH en los hombres^(9,50).

El conocimiento y cuantificación de las enfermedades asociadas a la infección por el VPH en hombres es cada vez mayor^(46,51-53). En España, los casos incidentes en hombres jóvenes se estima alrededor del 35%, no encontrándose variaciones significativas entre menores o mayores de 35 años^(47,54,55). En el cáncer de pene, como en otras patologías que ocurren tanto en hombres como en mujeres (cáncer anal y orofaríngeo); la fracción atribuible del VPH es una parte importante de la patología oncológica propia del varón y de ambos sexos^(2,19,47). Siendo los cánceres orofaríngeos mucho más frecuentes en hombres que en mujeres; tanto que de todos los cánceres asociados al VPH estimados en Europa, un tercio de ellos correspondería a los cánceres en varones debido principalmente a los cánceres orofaríngeos^(2,14,47).

Una subpoblación excluida de la inmunidad poblacional, si sólo se vacuna a las mujeres, son hombres que tiene sexo con hombres(HSH). Según el Ministerio de Sanidad español, los HSH presentan una carga de enfermedad por cáncer anal hasta 15 veces más que los hombres heterosexuales y una incidencia de verrugas genitales entre 3 -10 veces mayor que en la población general^(41,56). La alta cobertura de la vacuna en las mujeres beneficia a los hombres heterosexuales a través de la inmunidad de rebaño. Sin embargo, incluso si todas las mujeres estuvieran inmunizadas, la transmisión del VPH en los hombres se mantendría a través de los HSH^(6,33). Por lo tanto, la vacunación universal nos ofrecería un beneficio adicional puesto que alcanzaría a esta subpoblación actualmente excluida del programa de vacunación contra el VPH en España^(1,6,14,23,33,51,54,56-59).

La prevención primaria con la vacunación contra el VPH de niños y niñas tiene el potencial de prevenir esta carga sustancial^(1,6,11,13,14,16,23,33,35,58,59). Los retrasos adicionales en la extensión de los programas de vacunación contra el VPH para los niños, o el hecho de permitir que las tasas de vacunación en los niños se queden atrás, solo significarán un mayor sufrimiento, pérdida de la vida y una carga financiera para la sociedad^(1,6,11,13,14,33,35,59).

El progreso sin precedentes en nuestra comprensión del papel del VPH en el cáncer y el desarrollo de vacunas efectivas y seguras, puede disminuir la carga del cáncer asociado al VPH sólo si las tasas de vacunación de niños y niñas mejoran sustancialmente en todo el mundo^(7,50,60,61).

La vacuna nonavalente (9-VPV) que comprende a los genotipos 6/11/16/18/31/33/45/52/58 es una vacuna que ofrece una protección inmunológica adecuada, con una duración de al menos 5 años según estudios publicados^(3,7,24–28,30,34,47,60,62–65).

Su eficacia y seguridad ha sido demostrada ampliamente en ensayos clínicos realizados en niños mayores de 9 años de ambos sexos^(2,47); incrementando su fracción atribuible en relación al cáncer de cérvix del 70 al 90%. Así como también su efecto preventivo del 85-95% en los cánceres de vulva, vagina y ano, convirtiéndola actualmente como la mejor alternativa dentro de las estrategias de vacunación disponibles contra el VPH^(2,6,14,47).

Incorporar nuevas vacunas mejoradas contra el VPH en los programas de vacunación ofrece una nueva posibilidad para evitar la mayor cantidad de patologías relacionadas con el VPH^(2,6,12,47,66). Se necesita una postura agresiva sobre la inmunización y la detección del VPH para prevenir la pérdida de innumerables vidas de cánceres que se pueden prevenir en gran medida. La vacunación universal provocaría una disminución de las tasas de transmisión del VPH y una mayor inmunidad en el rebaño, y evitaría no sólo los cánceres de cuello uterino sino también otras neoplasias malignas asociadas con el VPH tanto en mujeres como en hombres^(28,48,50,59).

Los diversos estudios y revisiones sistemáticas sobre coste efectividad de la vacunación en varones frente a la vacunación en ambos sexos han dado resultados heterogéneos⁽⁶⁾. Existen estudios que apoyan la hipótesis que incluir la vacunación en varones sería coste efectivo en los casos que la población femenina no presente altos porcentajes de vacunación; ya sea por falta de adherencia, escasez de recursos o falta de programas vacunacionales organizados. Por otro lado, también hay estudios que afirman que si se aumenta la cobertura en la población femenina ya no sería necesario ampliar este programa vacunal, dado que no resultaría rentable vacunar a los varones^(50,54,67–70).

Sin embargo, las conclusiones de estos estudios no son generalizables a la población española, porque se trata de otra realidad diferente de carga epidemiológica, económica y de respuesta del sistema sanitario. En comparación con los países de nuestro entorno de los que disponemos de aproximaciones a la evaluación de la eficiencia de esta intervención⁽⁶⁾; la incidencia del cáncer de cérvix en España es una de las más bajas del mundo y de la propia Europa^(2,5–7,31,47,60); los costes de los servicios sanitarios, recursos humanos, programas de cribado, provisión de la intervención, etc son diferentes⁽⁶⁾.

Por las razones expuestas, el presente trabajo tendrá como objetivo evaluar el impacto en la Salud Pública y la rentabilidad de un programa de vacunación universal (niños y niñas) con la vacuna nonavalente contra el VPH, en comparación con la vacuna tetravalente (sólo en niñas) actualmente empleada en España^(6,23); ambas realizadas conjuntamente con la actual estrategia de cribado.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS:

- **Objetivo General:**

Estimar el impacto en la Salud Pública y la rentabilidad de la implementación de un programa de vacunación universal con una vacuna VPH nonavalente en comparación con el actual programa de vacunación VPH tetravalente aplicado sólo en niñas en España⁽¹⁾.

- **Objetivos Específicos:**

- ✓ Estimar el impacto en la Salud Pública de la vacunación universal en la incidencia de cáncer cervical y no cervical relacionadas al VPH, frente a la vacunación sólo en niñas, según el tipo de vacuna VPH empleada.
- ✓ Estimar el impacto en la Salud Pública de la vacunación universal en la incidencia de lesiones precancerosas asociadas al VPH, frente a la vacunación sólo en niñas, según el tipo de vacuna VPH empleada.
- ✓ Estimar la rentabilidad (coste-efectividad) entre las dos estrategias de vacunación evaluadas.

2.2. HIPÓTESIS:

- **Hipótesis General:**

La implementación de la vacunación universal con la vacuna nonavalente contra el VPH, sería más ventajosa tanto clínica como económica con respecto a la vacuna tetravalente sólo en niñas en España⁽⁶⁰⁾.

- **Hipótesis Específicas:**

- ✓ La vacunación universal con VPH nonavalente frente a la vacunación tetravalente sólo en niñas, tendría un efecto mayor en la reducción de la incidencia de enfermedades relacionadas al VPH^(6,12,18,57).
- ✓ Las tasas incrementales de coste-efectividad promedios serían más favorables en la vacunación universal en comparación con la vacunación sólo en niñas.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

Para la construcción del modelo que permita cumplir con los objetivos del estudio, se utilizó el programa informático Vensim PLE 7,3,5 (Ventana Systems, Inc)⁽⁶⁾.

3.1 Diseño del modelo

Se construyó un modelo matemático multiestado determinístico en una cohorte dinámica de la población española en un horizonte temporal de 25 años. El modelo matemático simuló la historia natural de la infección por VPH de los nueve genotipos considerados (6/11/16/18/31/33/45/52/58) y los desenlaces de enfermedad o muerte relacionados a cada genotipo^(1-4,6-9,11,13,14,23,28,34,35,47,60).

Debido a que las prevalencias del VPH relacionadas a cada enfermedad, fracciones atribuibles, eficacia de la vacuna y probabilidades de progresión y regresión eran diferentes para cada genotipo se construyó 4 submodelos independientes, que luego se integraron para obtener los resultados principales del estudio⁽⁶⁾. Los 5 genotipos adicionales de la VPH-9 (31/33/45/52/58) se combinaron como uno solo, al cual se le denominó “supertipo”. Estos submodelos fueron:

- Submodelo VPH 6/11, relacionados a verrugas anogenitales(VAG), papilomatosis respiratoria recurrente(PRR) y neoplasia intraepitelial cervical grado 1(NIC 1)
- Submodelo VPH 16, relacionado a lesiones precancerosas de cáncer de cérvix, cáncer vulvar, cáncer vaginal, cáncer anal, cáncer orofaríngeo y cáncer de pene.
- Submodelo VPH 18 con los mismos desenlaces que el VPH 16
- Submodelo “Supertipo”, con los mismos desenlaces que el VPH 16

Para la construcción del modelo se tuvo en cuenta las siguientes hipótesis simplificadoras:

- La estrategia de cribado se realizó por igual en todas las alternativas de vacunación y en el mismo horizonte temporal.
- No hubo coinfección por nuevos contactos sexuales⁽⁸⁾;
- Las regresiones de las lesiones fueron completas;
- La eficacia de la vacuna fue la misma durante los 25 años (sin dosis de refuerzo)^(8,15,16,31);
- Los tres estados temporales de las lesiones premalignas de cáncer de cérvix por VPH16/18 fueron: NIC1, NIC2-3 y NIC 2-3 persistente.
- No hubo infección por genotipos no vacunales del VPH ^(8,22,38,56);
- No se tomaron en cuenta las reacciones adversas en el modelo dado que la vacuna contra el VPH se considera segura y los eventos adversos son leves^(3,14);
- Se consideraron dos dosis para cada alternativa de vacunación;
- El umbral de rentabilidad por consenso en Europa fue de 30000 €/ AVAC ganado.

El modelo consideró 18 estados o niveles excluyentes para cada genotipo del VPH relacionado a cada desenlace según sexo:

- Susceptibles, del que parten todos los individuos en la cohorte dinámica y corresponde a todas aquellas personas sanas potencialmente expuestas⁽⁶⁾.
- Infectados.
- Recuperados por Inmunidad Natural.
- Recuperados por tratamiento.
- Vacunados.
- NIC 1, NIC 2-3, NIC 2-3 persistente, que corresponden a los estados transitorios de las lesiones premalignas del cáncer de cérvix.
- Cáncer de Cérvix, que comprende a todos los estadios de la clasificación TNM.
- Cáncer Vulvar.
- Cáncer Vaginal.
- Cáncer Anal.
- Cáncer Orofaringeo.
- Cáncer de Pene.
- Verrugas Anogenitales.
- Papilomatosis Respiratoria Recurrente.
- Muertes por cáncer y
- Muertes por otras causas.

El flujo de entrada al modelo fue una función no lineal dependiente de la población inicial y una tasa de crecimiento poblacional anualizado^(71,72) y el flujo de salida se modeló por una tasa de mortalidad para cada tipo de cáncer o por mortalidad natural. Los individuos ingresaron al modelo en el estado “Susceptible” y transitaron a los diferentes estados tal como se esquematiza de manera simplificada en la Figura 1.

El tránsito del estado “Susceptible” a “Infectado” se modeló a través de una “tasa de casos incidentes” que dependió- a su vez- de la tasa de contagio, la prevalencia de infectados y la probabilidad de transmisión del VPH en cada ciclo de simulación⁽¹⁴⁾. La simulación dinámica asumió que la fuerza de infección o “tasa de contagio”, en cada ciclo, fue una función de la cantidad de individuos infecciosos en la población en ese momento, y no una tasa constante⁽⁷³⁾.

Los niños y las niñas se modelaron por separado y se afectaron mutuamente a través de la inmunidad de rebaño que se contabilizó utilizando un término de ajuste relacionado con la proporción de vacunados del sexo opuesto al riesgo de enfermedad relacionada con el VPH.

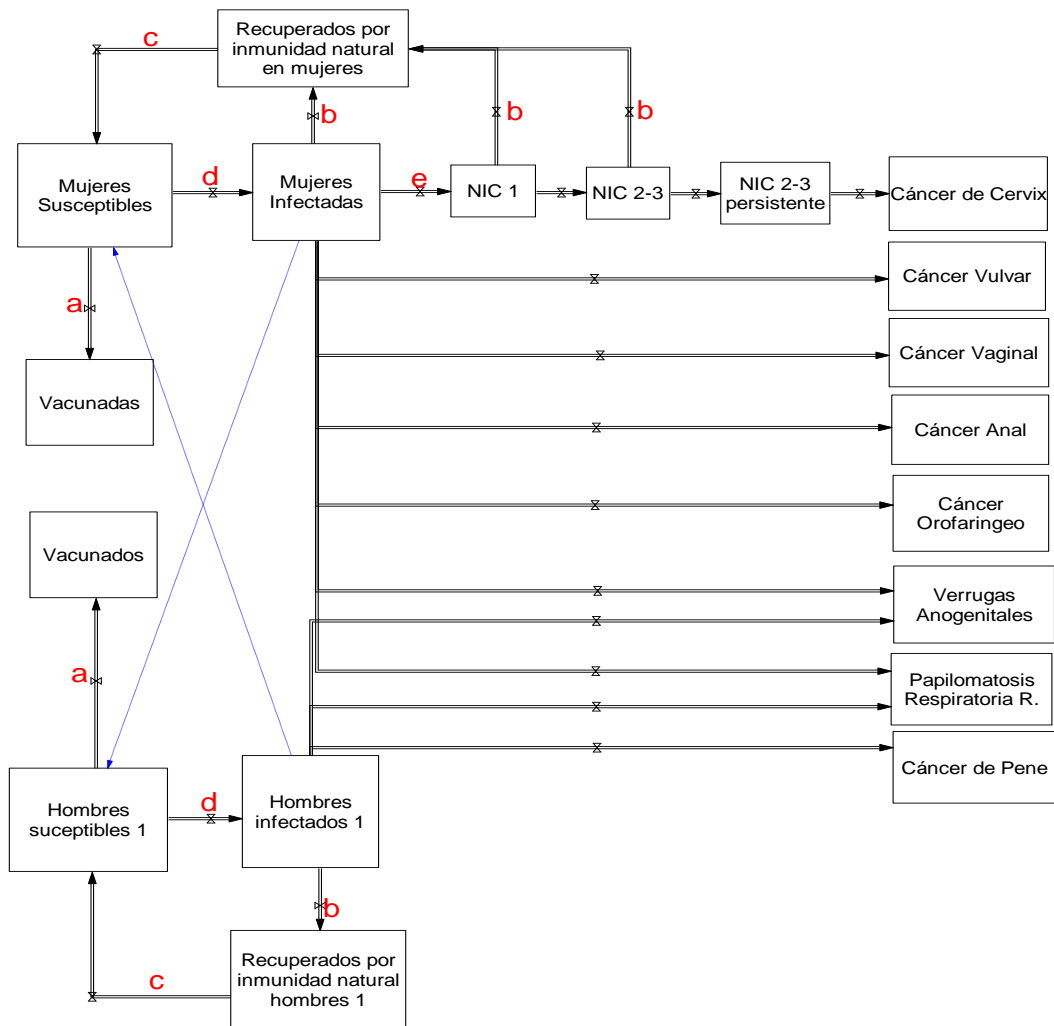


Figura 1. Diagrama Esquemático Simplificado del Modelo de Transmisión Dinámico del VPH en hombres y mujeres, modificado de Borracci et al (2018)^(2,28,47)

Incluyó la historia natural de la infección por el VPH, vacunación y los diferentes desenlaces: (a) Vacunación, (b) Eliminación del virus del VPH, (c) Pérdida de Inmunidad, (d) Infectividad y (e) Progresión de la enfermedad^(1,2,6-11,13,14,23,28,35,36,47). Las flechas azules representan el contagio cruzado masculino/femenino. Las niñas y niños susceptibles pueden ser vacunados y lograr la inmunidad de por vida. Una persona infectada puede eliminar la infección de manera natural y adquirir inmunidad. Las neoplasias intraepiteliales que pueden desarrollar las mujeres progresan a varios estadios de grados histológicos (NIC 1, NIC 2-3 y persistente) antes del cáncer de cérvix. La NIC 1 puede regresar espontáneamente a la normalidad con o sin infección. Así mismo, las mujeres y hombres infectados pueden progresar a otros carcinomas anogenitales y orofaríngeos, así como desarrollar verrugas anogenitales o papilomatosis respiratoria recurrente en las infecciones con VPH 6/11⁽²⁸⁾.

Como se puede apreciar en la Figura 1, el modelo completo incluyó la transmisión del VPH y la vacunación, la historia natural de las enfermedades relacionadas con el VPH, las lesiones premalignas y cáncer de cérvix^(1,2,4,36,47,73). Además, se incluyeron en el modelo otros tipos de cánceres masculinos y femeninos relacionados con el VPH, como vaginales, vulvares, anales, de pene y orofaríngeos, así como verrugas anogenitales y papilomatosis respiratoria recurrente (PRR)^(19,36). Los datos y supuestos de entrada del modelo, detallados en las Tablas S1 a S3, se presentan en el Anexo. El tiempo de simulación en cada ciclo fue de un año. Es decir, las personas permanecieron en un estado determinado por un año antes de transitar a otro estado⁽⁶⁾.

3.2 Parámetros y asunciones generales del modelo

Para obtener los parámetros del modelo se llevó a cabo una búsqueda sobre estudios de evaluaciones económicas publicados en las bases de datos: PUBMED, MEDLINE y COCHRANE; que tuvieran información epidemiológica sobre VPH, cáncer, vacunación y costes; tanto a nivel local como internacional⁽¹⁸⁾.

Demografía

Los datos de la población total en España se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadística (INE) que estimó en enero de 2019 un total de 46 934 632 personas^(71,72). Se estimó también una tasa de crecimiento poblacional promedio en base a los datos poblacionales de los últimos 10 años, el cual fue de 0,01 por cada 1000 personas/año^(71,72).

Descripción del caso base y supuestos

Para el presente análisis se asumió la perspectiva del financiador, en nuestro caso, el Sistema Nacional de Salud con un horizonte temporal de 25 años^(6,15,18,32). Se evaluó el actual programa de vacunación de dos dosis con la vacuna 4-VPH en niñas de 12 años, considerando una adherencia del 100% de cumplimiento^(6,18,32). La tasa de descuento para costes y utilidades fue de 1,5% anual^(6,18,24).

Historia natural de la enfermedad

Se tomaron en cuenta los parámetros relacionados con la historia natural de la enfermedad, como la probabilidad de transmisión de infección por VPH, las tasas de curación y pérdida de la inmunidad natural adquirida y las tasas de progresión del cáncer (Tabla S1 a S3)^(3,6,7,15,16,19-21,31,42).

Tasa de incidencia y mortalidad

Las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer y mortalidad por otras causas se obtuvieron de la base de datos publicados por GLOBOCAN 2018 y del Human Papillomavirus and Related Diseases Report del Instituto Catalán de Oncología y el IACR ^(22,51).

Así también se obtuvieron las tasas de incidencia disponibles en la base de datos de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)⁽⁷⁴⁾ y los datos de mortalidad proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) hasta el año 2016^(1,5-7,12,18,23,32,37,61,62,75,76).

Tasa de supervivencia

Se utilizaron los datos de supervivencia relativa acumulada del estudio europeo basado en el registro de cáncer sobre supervivencia y el cuidado de los pacientes con cáncer 5 (EUROCORE-5) para estimar la mortalidad asociada con los cánceres por el VPH^(6,14,22). La supervivencia relativa se estimó como la ratio entre la proporción de pacientes con cáncer específico que sobrevive en un periodo de 5 años independientemente de la causa de muerte⁽⁶⁾.

Propiedades de la vacuna

El grado de protección conferido por la vacuna se obtuvo de ensayos clínicos robustos publicados en la literatura^(29,32,77). Supusimos que la eficacia de la vacuna contra los tipos 16/18 del VPH fue la misma para las tres vacunas y que la vacuna tetravalente (4-HPV) no era eficaz contra las infecciones causadas por VPH tipos 31/33/45/52/58^(6-8,14,23,24,31,48,61,78). En el caso base, se asumió la duración de la protección de por vida, al igual que la necesidad de administrar dos dosis de la vacuna para considerar la eficacia completa, como se informó anteriormente^(6,31,78). Este supuesto se basa en los datos de inmunogenicidad y efectividad de Gardasil®⁽²⁷⁾ que han demostrado una eficacia de hasta 10 años y en el modelo matemático de la desintegración de anticuerpos después de la vacunación⁽²⁷⁾.

Estrategias de vacunación

El actual programa de vacunación contra el VPH en España está dirigido principalmente a las niñas de 12 años de edad^(1,6,11,13,14,33,35,58,59,79). Por lo tanto, elegimos a los niños y niñas entre 11 y 12 años como el único grupo de edad para recibir la vacuna^(6,24). Según el último informe de cobertura de vacunación publicado por el Ministerio de Sanidad, se estableció una tasa de cobertura de vacunación del 77,8% para este grupo de edad en niñas⁽²²⁾. No hubo datos sobre cobertura de vacunación para los niños del mismo grupo de edad, por lo que para el presente análisis se asumió una cobertura del 55% para la estrategia de vacunación universal, de acuerdo a estudios previos encontrados en la literatura⁽²⁴⁾. En nuestro modelo asumimos que la tasa de adherencia (proporción que recibe la segunda dosis) para todas las estrategias de vacunación evaluadas fue del 100%.

Costes y descuentos

Los costes se recuperaron de la literatura de estudios recientes sobre carga epidemiológica y económica de las enfermedades por VPH en España, cuyos resultados fueron validados por un panel de expertos y el Índice Armonizado de Precios al Consumidor (HICP)⁽⁶²⁾. Para las vacunas, se utilizaron los precios de lista oficiales por dosis, siendo € 104 para la vacuna tetravalente (4-VPH) y € 120 para la vacuna nonavalente (9-VPH)⁽²⁴⁾. En todos los casos se aplicó un cargo de administración de € 5,38 por dosis; según lo informado en publicaciones anteriores⁽²⁴⁾.

En el modelo se utilizó una tasa de descuento del 1,5%^(6,15,24,73). Se tomó este valor en base a la recomendación realizada por el Comité Mixto de Vacunaciones e Inmunizaciones del Reino Unido para los estudios de evaluación económica, ya que expresa en lo posible el coste social de oportunidad de renunciar a un consumo presente a cambio de invertir recursos para obtener un rendimiento a futuro, considerando que el efecto esperado de la intervención se extiende por un periodo de al menos 30 años como es el caso de la mayoría de cánceres asociados al VPH^(6,15,16,21,73). Para el análisis de sensibilidad se modificó dicha tasa con variaciones de +/- 20%^(6,15,16,73). (Tabla A)

Calidad de vida relacionada con la salud

Los valores de utilidad en salud para pacientes con cáncer relacionados al VPH no estaban disponibles para la población española, por lo que se obtuvieron de varias fuentes y de estudios previos como el realizado por De la Fuente et al⁽²⁴⁾, quienes estimaron los valores de las utilidades utilizando una combinación de los mejores datos disponibles del Reino Unido y Estados Unidos para calcular las utilidades requeridas⁽²⁴⁾. (Tabla A)

3.3 Calibración y validación del modelo

El modelo se calibró de acuerdo con los reportes españoles sobre las tasas de incidencia y mortalidad de las enfermedades relacionadas con el VPH, así como a las prevalencias y fracciones atribuibles para cada genotipo (Tabla 1)^(2,6,19,36,37,47,61).

El proceso de calibración implicó la modificación de las entradas del modelo en varias simulaciones sucesivas para obtener resultados del modelo más cercanos a los objetivos de validación. Los resultados obtenidos del modelo en el caso base (sin vacunación) en cada simulación se compararon con el objetivo de calibración y estas fueron: incidencia de cáncer cérvix / incidencia de cáncer vaginal / vulvar / anal / pene / orofaríngeo / verrugas anogenitales / papilomatosis respiratoria recurrente, y las tasas de mortalidad para cáncer de cérvix / vaginal / vulvar y orofaríngeo^(1,6).

Los parámetros que afectaron a todos o la mayoría de los resultados se denominaron variables influyentes globales y correspondieron a las tasas de transmisión de la infección del VPH y las tasas de progresión y regresión de la enfermedad, las que una a una se fueron ajustando⁽⁶⁾. Las variables que afectaron sólo a los resultados específicos correspondieron a las tasas de mortalidad por cáncer, muerte por otras causas y las tasas de tratamiento para la mayoría de los cánceres^(6,7,9,18); las cuales se utilizaron para afinar cada área de la enfermedad. Las fracciones atribuibles y prevalencias de los diferentes genotipos del VPH no se modificaron durante el proceso de validación.

3.4 Análisis del modelo

El modelo se utilizó para estimar el número total de eventos de enfermedad, la incidencia y las tasas de mortalidad por cáncer relacionados con el VPH⁽⁶⁾. Así también, se estimaron las lesiones premalignas del cáncer de cérvix, verrugas anogenitales y papilomatosis respiratoria recurrente. También estimamos los años de vida ajustados por calidad (AVAC) por persona en un horizonte temporal de 25 años^(1,6,7,15,16,18-20,73).

La coste-efectividad se evaluó mediante la Razón de Coste Efectividad Incremental (ICER), definida como el cociente entre la diferencia en los costes y la diferencia de los beneficios de salud entre las intervenciones evaluadas^(7,18,73). La diferencia de los costes comprendió tanto los relacionados a la vacunación como a los diagnósticos y tratamientos médicos evitados^(7,18,60). Mientras que las diferencias de los beneficios de salud se expresaron como AVACs ganados. Por consiguiente, la ICER reflejó el coste adicional por año de vida saludable ganado como resultado de comparar dos estrategias de vacunación diferentes⁽¹⁸⁾.

Estas estrategias de vacunación evaluadas fueron:

- Vacunación 9-VPV sólo para niñas versus vacunación 4-VPV sólo para niñas.
- Vacunación 9-VPV universal (ambos sexos) versus vacunación 4-VPV sólo para niñas.

Sin embargo, dado que el 9-VPV ya está siendo incluido en algunos calendarios regionales de vacunación en algunas comunidades autónomas de España, también se evaluó un tercer escenario que comparó la vacunación 9-VPV sólo para niñas con la vacunación 9-VPV universal⁽²⁴⁾.

Finalmente, se realizó un análisis de sensibilidad determinista para evaluar como las variaciones de los diferentes parámetros de entrada del modelo afectaron los resultados⁽¹⁸⁾. Se probaron los siguientes parámetros clave: Cobertura de vacunación en hombres y mujeres, tasas de descuento y el precio de la vacuna.

IV. RESULTADOS

4.1 Calibración

La calibración de las tasas de incidencia fue buena en la mayoría de las enfermedades relacionadas al VPH (cáncer de cérvix, vulvar, vaginal, orofaríngeo, pene) como se indica en la Tabla 1⁽⁶⁾. Sin embargo, el modelo infraestimó las tasas de incidencia para las lesiones precancerosas NIC 1 y NIC 2-3.

Estos resultados de la calibración no pudieron ajustarse a los objetivos, produciendo valores realmente bajos, sobre todo para las lesiones de NIC 2-3 en más del 40% entre los resultados predichos por el modelo y los esperados. Como consecuencia, el modelo subestima los beneficios de las vacunas contra el VPH en las lesiones precancerosas cervicales^(1,3,8,10,14,17,32,33,58).

Tabla 1. Comparación de las Tasas de Incidencia de enfermedades relacionadas al VPH (por 100,000) esperados y los predichos por el modelo luego de la calibración

	Esperado*	Calibración
Mujeres		
Cáncer de cérvix	8.2	8.6
NIC 1	265.46	235.58
NIC 2-3	137.36	75.18
Cáncer vaginal	0.63	0.63
Cáncer vulvar	4.9	4.8
Cáncer anal	0.91	1.03
Cáncer Orofaringeo	0.82	0.84
Verrugas Anogenitales	99.59	101.69
Hombres		
Cáncer de pene	2.4	2.4
Cáncer anal	1.2	1.2
Cáncer Orofaringeo	4.3	4.3
Verrugas Anogenitales	136.58	136.78

* GLOBOCAN 2018⁽⁵¹⁾, ICO(2016)⁽²²⁾, IARC (2012)

4.2 Resultados epidemiológicos

De los tres escenarios de vacunación evaluados, luego de 25 años de espacio temporal, la vacunación universal con 9-VPV frente a la 4-VPV sólo en niñas, produjo mayores reducciones adicionales en el número de casos de enfermedades relacionadas al VPH, tal como se muestra en las Tablas 2 y 3^(6,24).

De igual modo, esta estrategia de vacunación fue la que mostró mejores porcentajes de reducción de las tasas de incidencia, sobre todo para los cánceres orofaríngeo, de pene y ano en varones; 16%, 14% y 7% respectivamente⁽⁶⁾. Con respecto a las lesiones premalignas de cáncer de cérvix, las neoplasias intraepiteliales del alto riesgo (NIC 2-3) de la Vacuna 9-VPV ambos sexos, comparadas con las otras estrategias que no incluyeron a los hombres fueron las que tuvieron mayores reducciones en su tasa de incidencia (29% frente al 17,6% y 11,6%)(Tabla 2)⁽⁶⁾

En el caso de la incidencia de verrugas anogenitales relacionadas con los tipos de VPH 6/11, esta disminuye aún más con la vacunación universal con 9-VPH en comparación con la vacunación solo para mujeres con 4-VPH^(2,6,11-13,34,35,47,48).

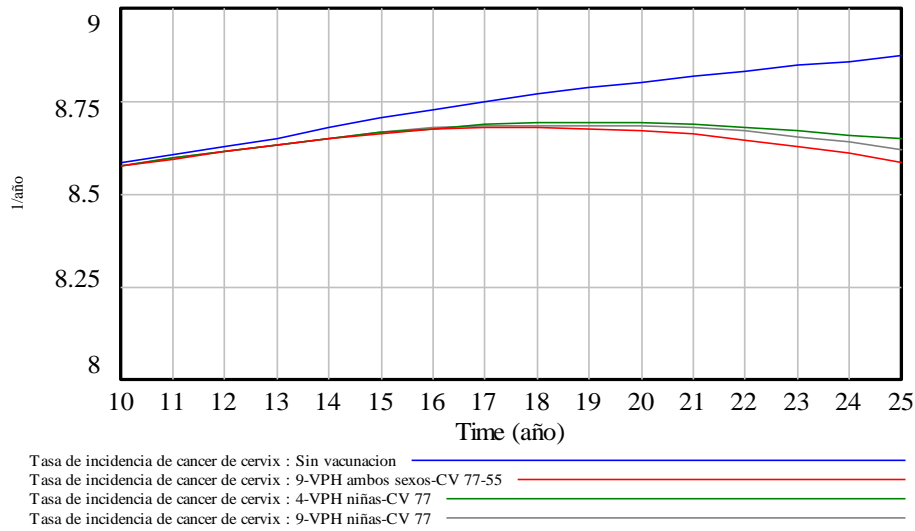
Tabla 2. Reducción adicional en las tasas de incidencia de las enfermedades relacionadas al VPH tipo 6/11/16/18/31/33/45/52/58 en un horizonte temporal de 25 años^(2,6,28,32,34,47)

Enfermedad	4-VPH niñas vs 9-VPH niñas	4-VPH niñas vs 9-VPH ambos sexos	9-VPH niñas vs 9-VPH ambos sexos
NIC 1	9.3%	13.7%	4.4%
NIC 2-3	17.6%	29%	11.6%
Cáncer de cérvix	6%	8.5%	3%
Cáncer de vagina	0%	2.8%	1.4%
Cáncer de vulva	8%	17%	9%
Cáncer de pene	2%	14%	12%
Cáncer anal mujeres	1%	3%	2%
Cáncer anal hombres	2%	7%	5%
Cáncer orofaríngeo mujeres	1%	2%	1%
Cáncer orofaríngeo hombres	5%	16%	14%
Verrugas anogenitales mujeres	0%	23%	19%
Verrugas anogenitales hombres	0%	8.3%	6.6%
Papilomatosis respiratoria recurrente mujeres	0%	1%	1%
Papilomatosis respiratoria recurrente hombres	2%	13%	11%

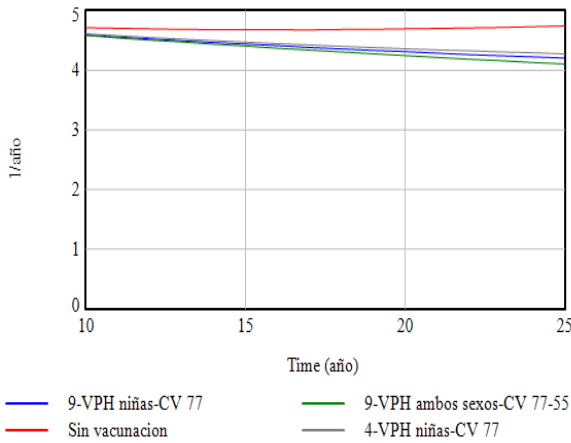
Tabla 3. Enfermedades relacionadas a los tipos VPH 6/11/16/18/31/33/45/52/58 prevenidos después de un horizonte temporal de 25 años^(2,6,28,32,34,47)

Enfermedad	4-VPH niñas vs 9-VPH niñas	4-VPH niñas vs 9-VPH ambos sexos	9-VPH niñas vs 9-VPH ambos sexos
NIC 1	16,107	22,698	6,591
NIC 2-3	27,772	33,124	5,351
Cáncer de cérvix	3,343	4,566	842
Cáncer de vagina	0	27	19
Cáncer de vulva	135	273	138
Cáncer de pene	37	222	185
Cáncer anal mujeres	11	37	26
Cáncer anal hombres	19	104	85
Cáncer orofaríngeo mujeres	5	26	21
Cáncer orofaríngeo hombres	69	363	294
Verrugas anogenitales mujeres	0	48,429	48,429
Verrugas anogenitales hombres	0	136,777	136,777
Papilomatosis respiratoria recurrente mujeres	0	19	16
Papilomatosis respiratoria recurrente hombres	41	234	193

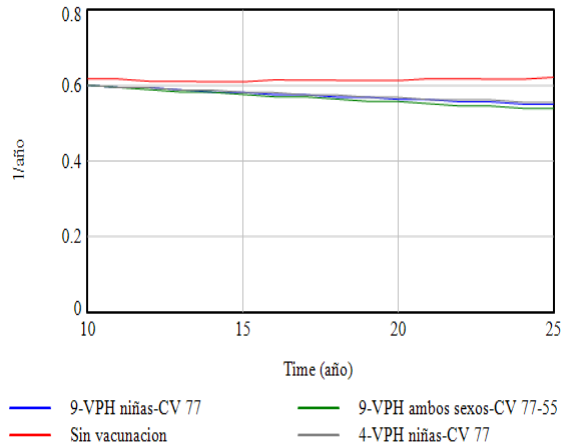
Tasa de incidencia de cáncer de cérvix



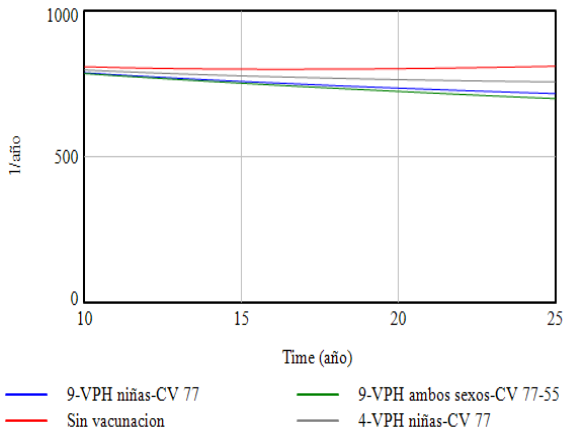
Tasa de incidencia de cancer vulvar



Tasa de incidencia de cancer vaginal



Tasa de incidencia de NIC 1



Tasa de incidencia de verrugas anogenitales mujeres

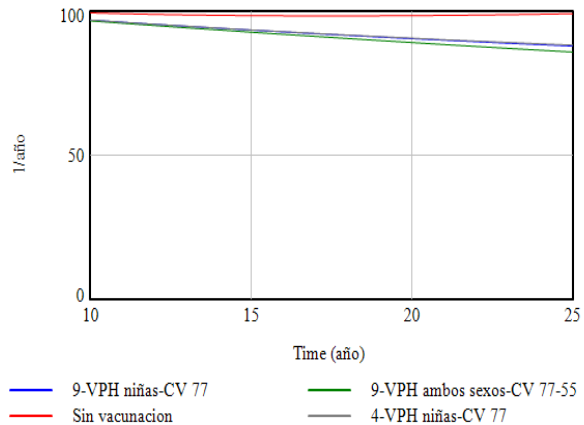


Figura 2 Impacto epidemiológico de los diferentes escenarios de vacunación sobre la tasa de incidencia de enfermedades relacionadas al VPH en mujeres en un horizonte temporal de 25 años^(6,7,12).

Observamos que, de las tres estrategias de vacunación evaluadas, la vacunación universal con la 9-VPH (nonavalente) redujeron más las tasas de incidencia en mayor intensidad al final del periodo de simulación^(6,7,12).

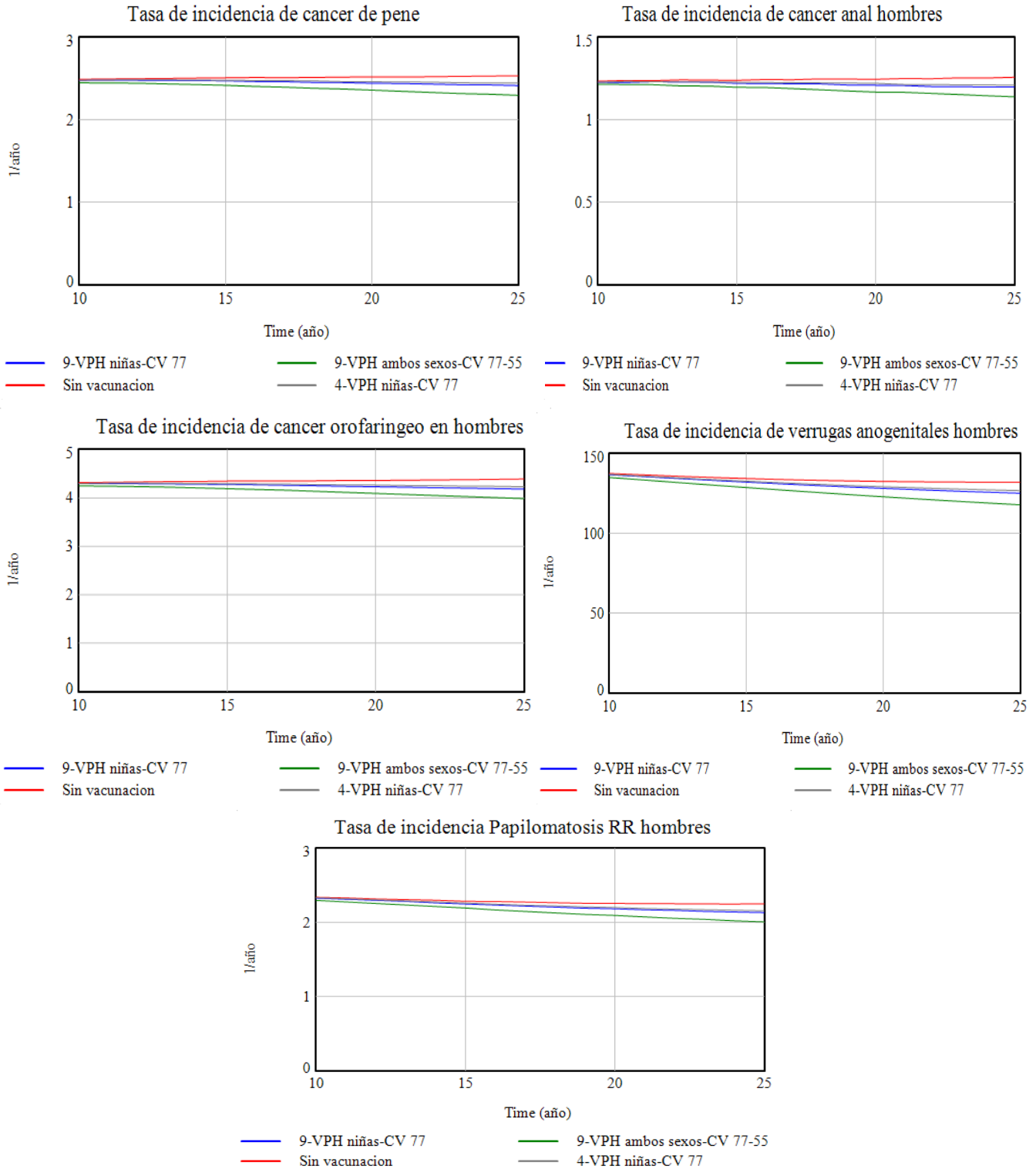


Figura 3. Impacto epidemiológico de la intervención en los diferentes escenarios de vacunación sobre la tasa de incidencia de las enfermedades VPH en hombres en un horizonte temporal de 25 años.

De igual modo en la Figura 2 observamos que, de los tres escenarios de vacunación evaluados, la vacunación universal con la 9-VPV (nonavalente) redujo más la tasa de incidencia en mayor intensidad al final del periodo de simulación.

4.3 Resultados de Rentabilidad

El análisis económico realizado en niñas y niños españoles de 12 años de edad con la vacuna nonavalente (9-VPH) en comparación con la vacuna tetravalente (4-VPH), sólo a las niñas, resultó altamente rentable con una Razón de Coste-Efectividad Incremental (ICER) estimado en €14151 por años de vida ajustado a calidad, muy por debajo del umbral de disposición a pagar de 30000 €/AVAC ganado establecido como referencia para las evaluaciones económicas en España.

En un escenario de vacunación del 9-VPH solo a niñas en comparación con 4-VPH solo a niñas, también resulto coste-efectivo, mientras las coberturas de vacunación en mujeres se mantuvieran estables, obteniendo un ICER de 1843 euros por año de vida ganado.

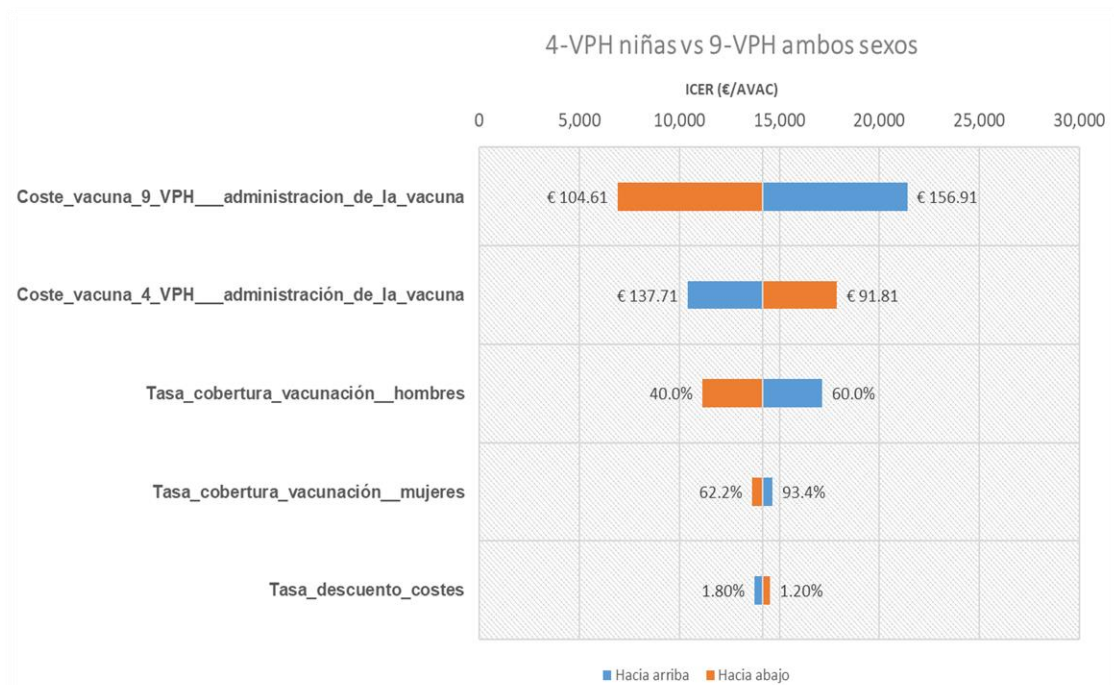
En el escenario de vacunación sólo a niñas con 9-VPH frente a 4-VPH, el ICER alcanzado fue de 29972 € / AVAC, cayendo muy cerca al límite del umbral permitido. (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados de Coste-efectividad en tres escenarios de vacunación analizados

COMPARACIÓN		9-VPH		Comparador		Diferencia de costes	Diferencia de AVACs	Razón de coste-efectividad incremental
9-VPH	Comparador	Coste/persona(€)	AVAC/ persona	Coste/persona(€)	AVAC/ persona	Coste Incremental/persona(€)	AVAC Incremental/persona	ICER (€/AVAC)
9-VPH niñas	4-VPH niñas	389.73	0.792403583	388.19	0.791571932	1.53	0.000831651	1843
9-VPH ambos sexos	4-VPH niñas	409.12	0.793050641	388.19	0.791571932	20.93	0.001478708	14,151
9-VPH ambos sexos	9-VPH niñas	409.12	0.793050641	389.73	0.792403583	19.39	0.000647057	29,972

4.4 Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad realizado fue univariante y determinista⁽¹⁶⁾. Se analizó los cambios en la Razón de Coste-efectividad Incremental en función a los cambios de otros parámetros de entrada como la cobertura de vacunación en hombres y mujeres, los precios de las vacunas y las tasas de descuento^(6,17). El análisis de sensibilidad univariado verificó que los parámetros más influyentes y que afectaron el resultado del ICER fueron los costes de las vacunas y la tasa de cobertura en varones. Por otro lado, el parámetro menos influyente fue la tasa de descuento^(6,18). (Figura 4 y 5)



Variable de entrada	ICER (€/AVAC)				CASO BASE		
	Hacia abajo	Hacia arriba	Rango	Explicación de variación ¹	Hacia abajo	Hacia arriba	Caso base
Coste vacuna 9 VPH administración de la vacuna	6,906	21,398	14,493	69.25%	€104.61	€156.91	€130.76
Coste vacuna 4 VPH administración de la vacuna	17,885	10,419	7,466	87.63%	€91.81	€137.71	€114.76
Tasa cobertura vacunación hombres	11,159	17,145	5,986	99.45%	40.0%	60.0%	50.0%
Tasa cobertura vacunación mujeres	13,631	14,672	1,041	99.80%	62.2%	93.4%	77.8%
Tasa descuento costes	14,548	13,774	774	100.00%	1.20%	1.80%	1.50%

¹La explicación de la variación 1 es acumulativa

Opciones de ejecución:

Método de Tornado

Desviaciones (por porcentaje)

Rango de prueba

-20% a 20%

Puntos de prueba

5

Personalizar rangos de prueba por variable

Desactivado

Mostrar variables superiores

20

Caso base de las variables de Crystal Ball

Valores de mediana

Figura 4. Diagrama de Tornado para el análisis de sensibilidad univariante

El gráfico resultante nos indica que el parámetro que más afecta la ICER, cuando se imprimen cambios uno a la vez en orden de importancia, es el coste de la vacuna nonavalente en primer lugar, seguido del coste de la vacuna tetravalente y la cobertura de vacunación en varones^(6,18,24). En ninguno de las situaciones descritas, la ICER sobrepasó el umbral establecido. Por lo que se refuerza la afirmación que la vacuna nonavalente universal es una estrategia de vacunación coste efectiva en España^(6,18,24).

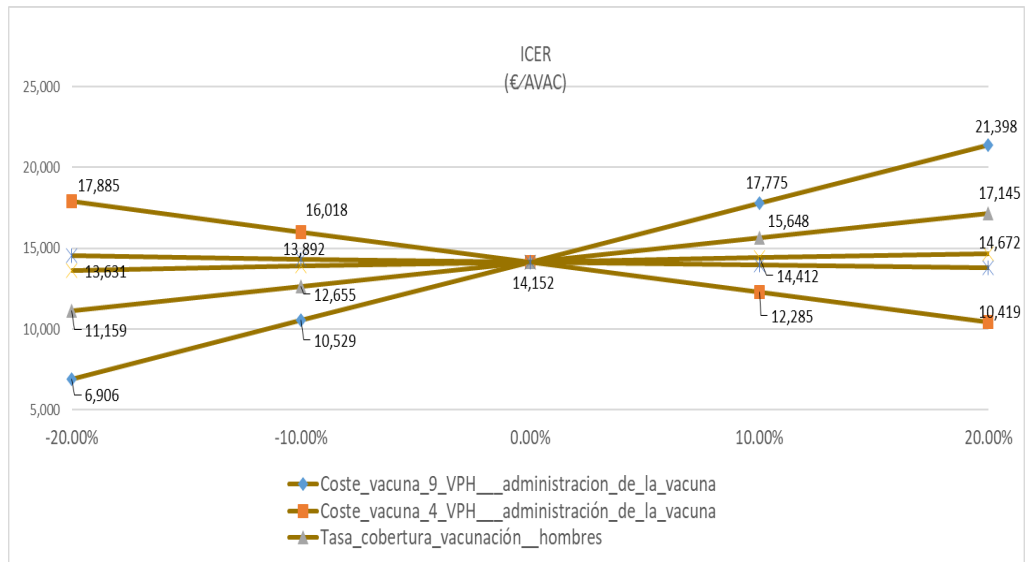


Figura 5 Diagrama de Spider para el análisis de sensibilidad univariante

Del gráfico de araña observamos que la variable con mayor pendiente y signo positivo fue el coste de la vacuna nonavalente, cuyos cambios porcentuales al 10 y 20% incrementaron la ICER hasta el monto de € 21398^(6,18,24). Esto significa que, si el precio de la vacuna nonavalente se incrementara hasta un 20% más, todavía seguiría siendo coste-efectiva; ya que el valor del ICER alcanzado se encontraría por debajo del umbral de disponibilidad^(6,18,24). Por otro lado, la pendiente negativa observada en el precio de la vacuna tetravalente tendría un efecto contrario al de la vacuna nonavalente, es decir, cuanto más aumenta el precio de la vacuna tetravalente, disminuye más el valor del ICER^(6,18,24). La tasa de descuento no tuvo un efecto muy significativo, ya que su pendiente fue de menor magnitud^(6,18,24).

IV. DISCUSIÓN

El presente estudio evaluó el impacto epidemiológico y económico de un programa de vacunación universal contra el VPH, utilizando la vacuna nonavalente(9-VPH) frente al actual programa de vacunación tetravalente(4-VPH), que se aplica sólo en niñas en España^(6,18,24). Dicho estudio se realizó desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, para lo cual se diseñó un modelo de transmisión dinámico que permitiera evaluar y analizar los resultados^(6,18,24).

El modelo reflejó de manera adecuada la incidencia y carga epidemiológica actual en España y los resultados obtenidos fueron similares a los hallados en otros estudios epidemiológicos locales publicados^(6,24–28,49). El modelo simuló dos escenarios de vacunación, empleando dos versiones distintas de la vacuna contra el VPH: La vacuna 9-VPH en ambos sexos y la vacuna 4-VPH sólo en niñas^(6,24).

Los resultados obtenidos del presente estudio mostraron que reemplazar a la vacuna 4-VPH (aplicado sólo en niñas) con la vacuna 9-VPH (en ambos sexos), reduciría la incidencia de las enfermedades asociadas con el VPH en España^(6,24).

Aunque el horizonte temporal evaluado de 25 años no fue tal vez lo suficiente para encontrar diferencias significativas, es claro la tendencia decreciente de las tasas de incidencia para todos los desenlaces de enfermedad relacionados con la infección por el VPH^(6,18). En las simulaciones realizadas con espacios temporales de 50 y 100, considerando las vacunaciones con los mismos parámetros y condiciones tomadas en cuenta en este estudio, los beneficios de la vacuna nonavalente frente a la actualmente usada en el calendario de vacunaciones en España, son alentadores⁽⁶⁾.

Las mayores diferencias de eventos o enfermedades evitadas se obtuvieron cuando se compararon la vacuna 9-VPH universal frente a la 4-VPH solo niñas^(6,24). Se estimaron 246 899 casos de enfermedades relacionadas al VPH que se evitarían con la vacuna nonavalente entre ambos sexos y de ellas 5618 serían casos corresponderían a cánceres evitados^(6,7,24). Estas estimaciones contrastan con los resultados obtenidos si se mantuviera el actual programa de vacunación con la vacuna 4-VPH sólo en niñas, donde sólo se consiguió prevenir 3619 casos de cáncer en el mismo horizonte temporal de 25 años^(6,47).

La razón principal de este beneficio adicional de la vacunación universal con 9-VPH se debería al mayor número de genotipos cubiertos por la vacuna nonavalente, que ampliaría su fracción atribuible al VPH en las distintas patologías relacionadas; y también al hecho de ofrecer una protección inmunológica más directa en los varones que la inmunidad de rebaño cuando sólo se vacuna a las mujeres, con lo cual la carga epidemiológica global de la población en ambos sexos disminuiría en el tiempo, además de los costes por tratamiento^(6,24).

Incluir la vacunación contra el VPH en los varones ofrecería beneficios sanitarios adicionales, disminuyendo el riesgo de contraer verrugas anogenitales y cáncer, sobre todo cáncer orofaríngeo que en nuestro estudio mostró una tendencia creciente, estos resultados son coincidentes con otros estudios revisados en la literatura^(49,80,81). Además de existir otras razones como la protección por equidad de género contra las infecciones por el VPH; la vacunación en los hombres contribuiría a reducir la transmisión del VPH en la población en general; reduciendo aún más la carga de enfermedades relacionadas al VPH en ambos sexos^(6,69).

Sin embargo, la razón coste-efectividad de la mayoría de estas estrategias ya sea vacunar sólo a mujeres o ambos sexos depende de varios factores^(6,70). El análisis de sensibilidad en nuestro estudio, cuando se comparó la estrategia de vacunación universal con 9-VHP versus la vacuna 4-VPH sólo en niñas; mostró que el precio de la vacuna nonavalente, seguido de la cobertura de vacunación en los varones, son factores muy influyentes^(6,18).

De hecho, si el precio de la vacuna disminuyera, la razón de coste-efectividad sería más baja y por tanto mucho más rentable, ya que se obtendrían mayores beneficios sanitarios a menor coste comparado con las otras alternativas de vacunación. En nuestro estudio las variaciones que se realizaron +/- 20% no afectaron la ICER, lo que refuerza la idea de que esta estrategia de vacunación universal con la vacuna 9-VPH es altamente rentable^(6,70,82).

Como ya se descrito anteriormente, los ICER mejoran cuando se consideran todas las patologías asociadas al VPH, ya que se abarcan mayor cantidad de beneficios de la vacuna⁽⁶⁾. Al cubrir un mayor número de serotipos, se tiene una mayor protección frente a múltiples lesiones precancerosas que no tienen programas de cribado poblacional (cáncer de pene, ano, vulva)^(6,50,69,83). En nuestro estudio no se consideraron las lesiones precancerosas para los cánceres no cervicales en España, debido a insuficiente información disponible en la literatura, pero sí se tomó en cuenta los datos de las tasas y carga de enfermedad sobre los cánceres anogenitales y orofaríngeos asociados al VPH en ambos sexos. Esto sería una explicación porque en nuestro estudio cuando se realizó el análisis de sensibilidad, el ICER de la vacuna nonavalente aplicada en ambos sexos frente a la tetravalente solo niñas, no sobrepasó el umbral de €30000 cuando se aumentó el precio de la vacuna en un 20%, ya que fueron más los años de vida ganados que se obtuvo como beneficios de esta vacuna y mayor número de casos evitados^(6,18,24).

Con respecto a la tasa de descuento del 1,5 % considerado en nuestro estudio, según el análisis de sensibilidad realizado, éste no tuvo un efecto importante sobre la ICER^(6,24); Las variaciones de +/- 20% de su valor, no afectaron los resultados de manera significativa; probablemente debido a que el impacto de la vacunación esperada sobre los beneficios de la salud y costes de tratamiento en las personas intervenidas dependen de la historia natural de la enfermedad, dado que los cánceres relacionados al VPH pueden aparecer luego de varios años o décadas después de la primo infección^(6,24).

Nuestros resultados son consistentes con los estudios sobre la rentabilidad de 9-VPH en los EEUU^(6,18,24,84), que al igual que en los nuestros se encontraron ICER por debajo del umbral considerado coste-efectivo⁽⁸⁵⁾. En Europa, estudios realizados en Suecia, Alemania, Italia y Austria, también han demostrado la rentabilidad de 9-VPH en escenarios de vacunación donde se vacuna en ambos sexos^(25-27,49)

Aunque se logró una calibración aceptable del modelo con respecto a las tasas de incidencia y morbilidad esperadas para los diferentes desenlaces relacionados a la infección por VPH en España, nuestros resultados debieran tomarse de forma conservadora, debido a que existiría una incertidumbre residual, en vista a la insuficiente información robusta y precisa de estudios de carga de enfermedad con respecto a algunos parámetros necesarios para construir el modelo de simulación, lo que obligó a utilizar parámetros de estudios internacionales, que luego se adecuaron al entorno español^(18,25-27,86).

Esto es una debilidad importante en nuestro estudio, considerando que se estaría subestimando los beneficios y costes de la vacunación con la vacuna 9-VPV, al no tomar en cuenta sus efectos preventivos en las lesiones premalignas de cánceres no cervicales^(6,18,24).

Existen algunas otras limitaciones en nuestro estudio que harían que la estimación de la ICER deba considerarse conservadora, tales como, la protección cruzada contra otros genotipos del VPH no incluidos en la vacuna y las pérdidas por reducción de costes de productividad, que no fueron tomados en cuenta^(6,18,24).

Otra posible limitación del presente estudio es el suponer que los efectos protectores de la vacuna y la consecuente reducción de las tasas de incidencia de cáncer se mantendrían a mediano o largo plazo considerando que pasarían décadas desde la primera infección por VPH y el posterior desarrollo de cáncer o muerte por cáncer, debido a que actualmente no existen estudios con ese tiempo de seguimiento^(6,18,24). Sin embargo, existen estudios recientes que evidenciarían una tendencia decreciente en la disminución de infecciones y eventos relacionadas con el VPH, por lo que podríamos suponer que esta tendencia se traduciría en la reducción de cánceres relacionados con el VPH, y que sólo con el paso de los años podrá verificarse^(6,18).

Una debilidad más que tuvo nuestro modelo es que los casos de lesiones premalignas del cáncer de cérvix (NIC 1, NIC 2-3) fueron subestimados y esto se debió probablemente al diseño del modelo que no permitió mejorarlo sin alterar la calibración de las tasas de progresión del cáncer de cérvix; por lo que para efectos de los resultados se priorizó éste último, por ser de mayor importancia epidemiológica y cuyos costes de tratamiento fueron los más influyentes en la estimación de la ICER^(6,24).

Una fortaleza importante en nuestro estudio fue la utilización de un modelo dinámico que permitió considerar la inmunidad de rebaño que no se consigue con los modelos estáticos, además de la posibilidad de considerar la regresión de la infección y una mejor estimación de los costes y beneficios en salud^(6,18).

V. CONCLUSIONES

- La rentabilidad de la implementación de la vacuna universal nonavalente contra el VPH resultó ser más coste-efectiva en comparación con la vacuna tetravalente sólo en niñas en España⁽⁶⁾.
- La vacuna nonavalente universal frente a la vacuna tetravalente sólo en niñas contra el VPH, proporcionó mejores beneficios incrementales para la Salud Pública (años de vida ganados y eventos de enfermedad evitados).

BIBLIOGRAFÍA

1. Morales Vásquez, Roberto; Ríos Romero O. Determinación del Coste-efectividad de la vacuna contra el VPH en Cartagena de Indias 2012. Universidad de Cartagena. Facultad de Ciencias Económicas [Internet]. Universidad de Cartagena; 2013. Available from: <https://docplayer.es/11654042-Resumen-palabras-claves-costo-efectividad-tamizaje-vacuna-bivalente-vacuna-tetravalente-icer-y-daly-abstarct.html>
2. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Virus del Papiloma Humano. Manual de vacunas en línea de la AEP. UMH Sapiens Divulg científica [Internet]. 2019 Jan;(22):10–2. Available from: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-42>
3. Rísquez A. Infección con VPH y su prevención por vacuna. Dr. Alejandro Rísquez [Internet]. Telemedicina Universidad Central de Venezuela. 2016 [cited 2019 Sep 21]. Available from: <https://www.slideshare.net/SOSTelemedicinaUCV/infeccion-con-vph-y-su-prevencion-por-vacuna-dr-alejandro-rsquez>
4. García A, Col E, Edwin V. Estudiante : Criollo Sánchez Jorge Israel [Internet]. Universidad Central del Ecuador; 2012. Available from: <https://edoc.pub/hpv-monografia-pdf-free.html>
5. SEGO. Cáncer cuello uterino [Internet]. 2016 [cited 2019 Sep 22]. Available from: <https://www.slideshare.net/KNGZM/cancer-cuello-uterino-66077596>
6. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Economía y Competitividad [Internet]. Madrid: Agencia Estatal Boletín oficial del Estado; 2013. Available from: <http://publicaciones.isciii.es/>
7. Díaz Sanchís M de SLS. Eficiencia y sostenibilidad del cribado de cáncer de cérvix en el Sistema Nacional de Salud. [Internet]. Barcelona; 2016. Available from: https://documentop.com/eficiencia-y-sostenibilidad-del-cribado-de-cancer-aquas-gencatcat_5a16a03c1723ddaec705e4b6.html
8. Bolaños-Díaz R, Tejada RA, Beltrán J, Escobedo-Palza S. Evaluación costo-efectividad de dos alternativas de vacunación para el virus del papiloma humano en la prevención del cáncer cervical uterino. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2016 Aug 16;33(3):411. Available from: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/2294>
9. De IVSB. Edición HPV In Rio 2013. Rio janeiro, 16 -19 mayo [Internet]. 2013 May;1–16. Available from: <https://docplayer.es/6272736-Edicion-hpv-in-rio-2013.html>
10. Madrid CE. VPH y su carcinogénesis [Internet]. Universidad de Valladolid; 2015. Available from: <https://docplayer.es/4116094-Universidad-de-valladolid.html>
11. Newswor. hpb la enfermedad, la enfermedad de HPB. – Newswor [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 21]. Available from: <https://www.newswor.info/hpb-la-enfermedad-la-enfermedad-de-hpb.html>
12. Tejada M, Velasco M, Gómez F. Estado actual de las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH). Oncol [Internet]. 2007;30(2):42–59. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352007000200002
13. Astut. Puede el VPH causar cáncer de cuello uterino? [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 21]. Available from: <https://www.astut.xyz/puede-vph-causan-cncer-de-cuello-uterino-puede-vph.html>
14. Cáncer IN del. “VPH y el cáncer” [Internet]. 1 de marzo. 2019. p. “VPH y el cáncer publicada originalmente por el In. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/germenes-infecciosos/vph-y-cancer>
15. López Bastida J, 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. Gac Sanit [Internet]. 2010 Mar;24(2):154–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213911109003367>
16. Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes M, López-Briz E, Puigventós Latorre F. Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos [Internet]. 2016. 159 p. Available from: http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/GUIA_EE_IP_GENESIS-SEFH_19_01_2017.pdf
17. Organización Panamericana de Salud. Plan de Acción Mundial sobre Vacunas 2011-2020

- [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2013 [cited 2019 Sep 21]. p. 149. Available from: https://documentop.com/plan-de-accion-mundial-sobre-vacunas-world-health-organization_59fb2e8f1723ddf644e0aac3.html
18. Pichon-Riviere A, Alcaraz A, Caporale J, Bardach A, Rey-Ares L, Klein K, et al. Costo-efectividad de la vacuna tetravalente contra VPH en Argentina, a partir de un modelo dinámico de transmisión. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2015;57(6):504–13. Available from: <https://docplayer.es/12360487-Costo-efectividad-de-la-vacuna-tetravalente-contra-vph-en-argentina-a-partir-de-un-modelo-dinamico-de-transmision.html>
 19. Molina Arias M, González de Dios J. ¿ Tendría sentido ampliar a varones la vacunación frente al virus del papiloma humano ? *Evid Pediatr* [Internet]. 2011;Vol. 7, N°(1885–7388):1–4. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5614103>
 20. Guerrero R, Parody E, Guevara C. Guía metodológica para la realización de evaluaciones económicas en el marco de Guías de Práctica Clínica. *Fund St Fe* [Internet]. 2014 [cited 2019 Sep 22];142. Available from: <https://docplayer.es/28445852-Guia-metodologica-para-la-realizacion-de-evaluaciones-economicas-en-el-marco-de-guias-de-practica-clinica.html>
 21. Antoñanzas Villas F. Más evaluaciones para los medicamentos: Las económicas. *An Real Acad Farm* [Internet]. 2001;67(3):425–45. Available from: <https://www.analesranf.com/index.php/aranf/article/download/84/120>
 22. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases Report. *ICO/IARC Inf Cent HPV and Cancer (HPV Inf Centre)* [Internet]. 2019;(January):307. Available from: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>
 23. Carvajal Garcés CF, Morales Clavijo M. Artículo de Revisión Vaccines and new trends for human papillomavirus. *Gac Médica Bolív* [Internet]. 2010;33(2):70–7. Available from: http://scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662010000200016
 24. De La Fuente J, Hernandez Aguado JJ, San Martín M, Ramirez Boix P, Cedillo Gómez S, López N. Estimating the epidemiological impact and cost-effectiveness profile of a nonavalent HPV vaccine in Spain. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2019 Aug 3;15(7–8):1949–61. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2018.1560770>
 25. Mennini FS, Bonanni P, Bianic F, Waure C, Baio G, Plazzotta G, et al. Cost-effectiveness analysis of the nine-valent HPV vaccine in Italy. *Cost Eff Resour Alloc*. 2017;15(1):1–14.
 26. LARGERON N, PETRY KU, JACOB J, BIANIC F, ANGER D, UHART M. An estimate of the public health impact and cost-effectiveness of universal vaccination with a 9-valent HPV vaccine in Germany. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* [Internet]. 2017 Jan 2;17(1):85–98. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737167.2016.1208087>
 27. Boiron L, Joura E, LARGERON N, PRAGER B, UHART M. Estimating the cost-effectiveness profile of a universal vaccination programme with a nine-valent HPV vaccine in Austria. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016 Dec 16;16(1):153. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1483-5>
 28. Borracci RA, Segal S V., Méndez JH. Epidemiological dynamic modeling of human papillomavirus-related diseases to assess vaccination strategies in argentina. *Medicina (B Aires)*. 2018;78(5):315–28.
 29. Dasbach EJ, Insinga RP, Elbasha EH. The epidemiological and economic impact of a quadrivalent human papillomavirus vaccine (6/11/16/18) in the UK. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2008;115(8):947–56.
 30. Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, Alemany L, De Sanjosé S. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infect Agent Cancer* [Internet]. 2017 Dec 11;12(1):19. Available from: <http://infectagentscancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13027-017-0129-6>
 31. Huerta González I. Vacunación Frente al VPH en Asturias y Nuevo Calendario Infantil de Vacunaciones- Guía técnica [Internet]. Asturias, Spain: Graficas SUMMA; 2009. Available from: <https://docplayer.es/42552640-Vacunacion-frente-a-vph-en-asturias-y-nuevo-calendario-de-vacunaciones-infantiles-para-guia-tecnica.html>
 32. Oncología SM de. Atención paliativa en el cáncer de próstata Carcinoma renal de células claras metastásico a la base de la lengua y al músculo bíceps braquial - PDF.pdf. *Gac Mex*

- Oncol [Internet]. 2015; Available from: <https://docplayer.es/85853997-Atencion-paliativa-en-el-cancer-de-prostata-carcinoma-renal-de-celulas-claras-metastatico-a-la-base-de-la-lengua-y-al-musculo-biceps-braquial.html>
33. F.I.G.O. Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia. Guía Global para el Control y Prevención de Cáncer de Cérvix [Internet]. 2009. Available from: <https://docplayer.es/7373413-F-i-g-o-federacion-internacional-de-gynecologia-y-obstetricia-guia-global-para-el-control-y-prevencion-de-cancer-de-cervix.html>
 34. Bosch FX, Moreno D, Redondo E, Torné A. Vacuna nonavalente frente al virus del papiloma humano. Actualización 2017. *Semer - Med Fam* [Internet]. 2017 May;43(4):265–76. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1138359317301168>
 35. Zestfulstar. Lo cepas de VPH que causan cáncer cervical [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 21]. Available from: <https://zestfulstar.pro/lo-cepas-de-vph-causan-cervical-2.html>
 36. Centro de Cirugía Especializada. Virus del papiloma humano en la mujer. Tratamiento. [Internet]. Octubre. 2010 [cited 2019 Sep 21]. Available from: <https://centrodecirurgiaspecializada.blogspot.com/2010/10/virus-del-papiloma-humano-en-la-mujer.html>
 37. Salud OM de la, Salud OM de la. The Impact of Cancer [Internet]. Wikipedia. 2005 [cited 2019 Sep 21]. Available from: https://es.wikipedia.org/wiki/Cáncer_cervical
 38. Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2019 Sep 21];33(5):342–54. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X15001408>
 39. Larrañaga Fernandez A. Virus del papiloma humano y verrugas genitales en hombres - Tratamiento [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 21]. Available from: <https://urologoenvigo.com/ets/virus-del-papiloma-humano-verrugas-genitales-hombres/>
 40. BabyCenter. El virus del papiloma humano (VPH) durante el embarazo - BabyCenter [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 22]. Available from: <https://espanol.babycenter.com/a25012149/el-virus-del-papiloma-humano-vph-durante-el-embarazo>
 41. Serra F, Chacon C, Gavosto S. Avances en el diagnóstico y tratamiento precóz del cáncer de ano. *Relato Of la Soc Argentina Coloproctología* [Internet]. 2012 [cited 2019 Sep 22]; Available from: <https://docplayer.es/7060823-Avances-en-el-diagnostico-precoz-y-tratamiento-del-cancer-de-ano.html>
 42. Vicente - Argueta E. Factores de riesgo epidemiológico asociados a lesiones premalignas de cérvix en pacientes con papanicolau [Internet]. Universidad de San Carlos de Guatemala; 2014 [cited 2019 Sep 22]. Available from: <https://docplayer.es/84315318-Factores-de-riesgo-epidemiologico-asociados-a-lesiones-premalignas-de-cervix-en-pacientes-con-papanicolau.html>
 43. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: The CLEOPATRE study. *J Med Virol* [Internet]. 2012 Jun;84(6):947–56. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmv.23282>
 44. Boix R, Navarro JA, García MF, Portela A, Pérez A, Salmerón F. Revisión del Programa de Vacunación frente a Virus del Papiloma Humano en España [Internet]. Madrid; 2013. Available from: www.mssi.gob.pe
 45. Bolaños-Díaz R, Tejada RA, Beltrán J, Escobedo-Palza S. Evaluación costo-efectividad de dos alternativas de vacunación para el virus del papiloma humano en la prevención del cáncer cervical uterino. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2016 Aug 16;33(3):411. Available from: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/2294>
 46. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Álvarez Aldeán J, Cilleruelo Ortega MJ, Garcés Sánchez M, García Sánchez N, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2019. *An Pediatría* [Internet]. 2019 Jan [cited 2019 Apr 13];90(1):56.e1-56.e9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S169540331830376X>
 47. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: Razones y bases de las

- recomendaciones 2018. Aep [Internet]. 2016;1–44. Available from: <http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/calvac-aep-2018-razones-y-bases.pdf>
<http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/calvac-aep-2017-razones-y-bases.pdf>
48. Martínez Martínez M. Expresión Heteróloga de la Proteína Mayor de la Cápside (L1) del Virus del Papiloma Humano tipo 18: Purificación y Caracterización de las Proteínas Recombinantes y Partículas Similares al Virus(VLPS) [Internet]. Universidad Complutense de Madrid; 2009. Available from: <https://docplayer.es/588567-Universidad-complutense-de-madrid.html>
 49. Wolff E, Elfström KM, Haugen Cange H, Larsson S, Englund H, Sparén P, et al. Cost-effectiveness of sex-neutral HPV-vaccination in Sweden, accounting for herd-immunity and sexual behaviour. *Vaccine* [Internet]. 2018;36(34):5160–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.07.018>
 50. Masterson L, O'Mahony J, Lechner M. Expanding the benefits of HPV vaccination to boys and men. *Lancet* [Internet]. 2016 Dec;388(10063):2992. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616325259>
 51. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893–917.
 52. Masterson L, O'Mahony J, Lechner M. Expanding the benefits of HPV vaccination to boys and men. *Lancet*. 2016;388(10063):2992.
 53. Asociación Europea de Pediatría-AEP. Virus del Papiloma Humano | Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet]. [cited 2019 Apr 13]. Available from: <https://vacunasaep.org/profesionales/enfermedades/virus-del-papiloma-humano>
 54. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Álvarez Aldeán J, Cilleruelo Ortega MJ, Garcés Sánchez M, García Sánchez N, et al. Immunisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2019 recommendations. *An Pediatría (English Ed)* [Internet]. 2019 Jan;90(1):56.e1-56.e9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2341287918302084>
 55. Moreno D. Los pediatras piden ampliar el calendario de vacunación a los meningococos , rotavirus , y el papilomavirus para hombres [Internet]. *Infosalus*. 2019. Available from: <https://www.infosalus.com/asistencia/noticia-pediatras-piden-ampliar-calendario-vacunacion-meningococos-rotavirus-papilomavirus-hombres-20190129144542.html>
 56. Parra DA, Sarkis C, Epelbaum C. VACUNA CONTRA EL VIRUS PAPILOMA HUMANO: Lo que necesitamos saber [Internet]. Vol. 2, *Medicina Infantil*. 2014 [cited 2019 Sep 22]. Available from: www.medicinainfantil.org.ar
 57. Prensa Médica. Congreso HPV - Impacto Poblacional en la vida del Programa de Vacunación con la Vacuna Tetravalente del VPH: Una Oportunidad para Latinoamérica [Internet]. 2019. [cited 2019 Sep 22]. Available from: <https://prensamedica.org/congreso-hpv-impacto-poblacional-en-la-vida-real-de-los-programas-de-vacunacion-con-la-vacuna-tetravalente-del-hpv-una-oportunidad-para-america-latina/>
 58. Beitia A. Vacuna contra vph implementacion normas MINSa CSS 2018 [Internet]. *Salud y Medicina*. 2018 [cited 2019 Sep 21]. Available from: https://es.slideshare.net/a_beitia/vacuna-contra-vph-implementacion-normas-minsa-css-2018
 59. MedlinePlus. Vacuna contra el VPH (virus del papiloma humano): Lo que usted necesita saber: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. 2018 [cited 2019 Sep 21]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007648.htm>
 60. Calleja J. Nueva generación vacuna VPH: Vacuna nonavalente [Internet]. *Ginecologos Privados Ginep*. Ediciones Doyma, S.L.; 2017 [cited 2019 Sep 21]. Available from: <https://de.slideshare.net/Reunion-GINEP/nueva-generacin-vacuna-vph-vacuna-nonavalente-dr-jackie-calleja>
 61. Wikipedia. Virus del Papiloma Humano [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 21]. Available from: https://es.wikipedia.org/wiki/Virus_del_papiloma_humano
 62. López N, Torné A, Franco A, San-Martin M, Viayna E, Barrull C, et al. Epidemiologic and economic burden of HPV diseases in Spain: implication of additional 5 types from the 9-valent vaccine. *Infect Agent Cancer* [Internet]. 2018 Dec 2;13(1):15. Available from:

- <https://infectagentscancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13027-018-0187-4>
63. Moreno Pérez D. Vacuna VPH nonavalente. Un nuevo avance en la prevención de la infección frente a virus del papiloma humano | Sociedad Canaria de Pediatría Santa Cruz de Tenerife [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 21]. Available from: <https://portal.scptfe.com/vacuna-vph-nonavalente-un-nuevo-avance-en-la-prevencion-de-la-infeccion-frente-a-virus-del-papiloma-humano/>
 64. Lehtinen M, Apter D. Gender-neutrality, herd effect and resilient immune response for sustainable impact of HPV vaccination [Internet]. Vol. 27, *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015 [cited 2019 Sep 22]. p. 326–32. Available from: https://www.researchgate.net/publication/281343526_Gender-neutrality_herd_effect_and_resilient_immune_response_for_sustainable_impact_of_HPV_vaccination
 65. Guevara A, Cabello R, Woelber L, Moreira ED, Joura E, Reich O, et al. Antibody persistence and evidence of immune memory at 5 years following administration of the 9-valent HPV vaccine. *Vaccine* [Internet]. 2017;35(37):5050–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.017>
 66. Sedaghat N S. Papilomatosis respiratoria recurrente y el rol de la vacunación antiVPH. *Rev Otorrinolaringol y cirugía cabeza y cuello* [Internet]. 2013 Apr;73(1):89–93. Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/orl/v73n1/art15.pdf>
 67. Álvarez-Argüelles ME, Melón S, Junquera ML, Boga JA, Villa L, Pérez-Castro S, et al. Human Papillomavirus Infection in a Male Population Attending a Sexually Transmitted Infection Service. Medeiros R, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jan 23;8(1):e54375. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0054375>
 68. Olsen J, Jørgensen TR. Revisiting the cost-effectiveness of universal HPV-vaccination in Denmark accounting for all potentially vaccine preventable HPV-related diseases in males and females. *Cost Eff Resour Alloc*. 2015;13(1).
 69. Brotherton JML, Giuliano AR, Markowitz LE, Dunne EF, Ogilvie GS. Monitoring the impact of HPV vaccine in males—Considerations and challenges. *Papillomavirus Res* [Internet]. 2016 Dec 1;2:106–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405852115300197>
 70. Diaz M, de Sanjosé S, Bosch FX, Bruni L. Present challenges in cervical cancer prevention: Answers from cost-effectiveness analyses. *Reports Pract Oncol Radiother* [Internet]. 2018 Nov 1;23(6):484–94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1507136718300439>
 71. Natural M, Demogr I. MNP-IDB 2018 (provisionales) (2/12) Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Vol. 2019. MADIRD; 2019. Available from: https://www.ine.es/prensa/mnp_2018_p.pdf
 72. INE. Cifras de Población (CP) a 1 de enero de 2019 Estadística de Migraciones (EM). Año 2018 Datos Provisionales [Internet]. Vol. 632. Madrid; 2019. Available from: INEbase – www.ine.es
 73. Pinto Prades J Luis, Barbieri M, Drummond M. Métodos para la evaluación económica de nuevas prestaciones [Internet]. Barcelona; Available from: http://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/metodos_evaluacion.pdf
 74. Red española de registros de cancer. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España. *Redecan*. 2019;19:1–14.
 75. Sociedad Española de Oncología (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2017 [archiu pdf] 2015. [citad 23 març 2017]. Recuperat de: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf. Available from: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf
 76. Garcia S, Dominguez-Gil M, Gayete J, Blanco M, Ramos C, De Frutos M, et al. Prevalence of human papillomavirus in Spanish women from a population screening program. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30(3):177–82.
 77. Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-Valent HPV Vaccine Against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *Obstet Gynecol Surv*

- [Internet]. 2015 Jul 13;70(7):446–8. Available from:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006254-201507000-00012>
78. Medicamentos. Medicamentos para el VPH en Hombres y en Mujeres septiembre-2019 [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 22]. Available from:
<https://www.medicamentosparaeldolor.com/vph/>
 79. Dasbach EJ, Elbasha EH, Insinga RP. Mathematical models for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against human papillomavirus infection and disease. *Epidemiol Rev* [Internet]. 2006;28(1):88–100. Available from:
https://www.researchgate.net/publication/7041551_Mathematical_Models_for_Predicting_the_Epidemiologic_and_Economic_Impact_of_Vaccination_against_Human_Papillomavirus_Infection_and_Disease
 80. Fuente JD La, José J, Aguado H, Martín MS, Boix R, Cedillo S, et al. Estimating the epidemiological impact and cost-effectiveness profile of a nonavalent HPV vaccine in Spain. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2019;00(00):1–13. Available from:
<https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1560770>
 81. Boiron L, Joura E, Llargeron N, Prager B, Uhart M. Estimating the cost-effectiveness profile of a universal vaccination programme with a nine-valent HPV vaccine in Austria. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016;16(1):1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1483-5>
 82. Diaz M, de Sanjosé S, Bosch FX, Bruni L. Present challenges in cervical cancer prevention: Answers from cost-effectiveness analyses. Vol. 23, *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*. Urban and Partner; 2018. p. 484–94.
 83. Burger EA, Campos NG, Sy S, Regan C, Kim JJ. Health and economic benefits of single-dose HPV vaccination in a Gavi-eligible country. *Vaccine* [Internet]. 2018 Aug 6;36(32):4823–9. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X18305589>
 84. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Dunne EF, Markowitz LE. The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. *Vaccine* [Internet]. 2011 Oct 26;29(46):8443–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X11011467>
 85. Drolet M, Bénard É, Jit M, Hutubessy R, Brisson M. Model Comparisons of the Effectiveness and Cost-Effectiveness of Vaccination: A Systematic Review of the Literature. *Value Heal* [Internet]. 2018 Oct;21(10):1250–8. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2018.03.014>
 86. Vasconcelos V V., Raischel F, Haase M, Peinke J, Wächter M, Lind PG, et al. Principal axes for stochastic dynamics. *Phys Rev E - Stat Nonlinear, Soft Matter Phys* [Internet]. 2011 Sep 1;84(3):031103. Available from: <http://arxiv.org/abs/1105.1700>
 87. Prendiville W, Davies P, editors. *The Health Professional's HPV Handbook* [Internet]. The Health Professional's HPV Handbook. LONDON: CRC Press; 2006. Available from:
<https://www.taylorfrancis.com/books/9780203090312>

ANEXOS

Tabla S1 Parámetros y asunciones del modelo base		
Variables	Valor (probabilidad)	Referencia
Población inicial		
<i>Población de mujeres mayores de 11 años</i>	21 287 714	INE(72)
<i>Población de hombres mayores de 11 años</i>	20 290 982	INE(72)
<i>Fracción de mujeres de 12 años en la población inicial</i>	0.0114	INE(72)
<i>Fracción de hombres de 12 años en la población inicial</i>	0.0128	INE(72)
<i>Tasa de crecimiento poblacional anual</i>	1.07×10^{-3}	INE(72)
<i>Fracción de susceptibles en la población</i>	0.7	ICO(22)
<i>Prevalencia de infección por VPH en la población general</i>	14.30%	Castellsague(43)
<i>Duración de la inmunidad natural después de la infección</i>	10 años	Dasbach et al.(79)
<i>Tasa de curación por inmunidad natural después de la infección</i>	1×10^{-1}	Barnabas et al.(87)
<i>Tasa de pérdida de la inmunidad natural</i>	1×10^{-1}	Dasbach et al.(79)
<i>Probabilidad de transmisión del VPH</i>	0.1109	Mennini F.(25)
<i>Cobertura de la vacuna en mujeres</i>	77.8%	ICO(22)
<i>Cobertura de la vacuna en hombres</i>	55.0%	Asumido
<i>Grado de protección de la vacuna contra el VPH</i>	98.8%	De la fuente et al(24)
<i>Tasa de eficacia de la vacuna VPH en mujeres</i>	0.760	De la fuente et al(24)
<i>Tasa de eficacia de la vacuna VPH en hombres</i>	0.411	De la fuente et al(24)
<i>Tasa de mortalidad</i>	9.07×10^{-3}	INE(72)
Cáncer de cérvix		
NIC 1		
<i>Prevalencia de VPH relacionado a NIC</i>	100%	López et al.(62)
<i>Fracción atribuible VPH 16</i>	18.4%	ICO(22)
<i>Fracción atribuible VPH 18</i>	5.3%	ICO(22)
<i>Fracción atribuible VPH 31,33,45,52,58 ("Super tipo")</i>	28.6%	ICO(22)
<i>Fracción atribuible VPH 6,11</i>	7.8%	ICO(22)
<i>Probabilidad de desarrollar NIC 1</i>	0.13	Calibración
<i>Tasa de curación natural de NIC 1</i>	0.329	Dasbach et al.(79)
NIC 2-3		
<i>Fracción atribuible VPH genotipo 16</i>	43.2%	ICO(22)
<i>Fracción atribuible VPH genotipo 18</i>	3.10%	ICO(22)

Fracción atribuible VPH genotipo 31,33,45,52,58 ("Super tipo")	20.5%	ICO(22)
Fracción atribuible VPH 6,11	3.40%	ICO(22)
Probabilidad de desarrollar NIC 2-3	0.064	Calibración
Tasa de curación natural de NIC 2-3	0.11	Dasbach et al.(79)

Tabla S2 Parámetros y asunciones del modelo base		
VARIABLES	Valor (probabilidad)	Referencia
NIC 2-3 persistente		
Fracción atribuible VPH genotipo 16	43.2%	ICO(22)
Fracción atribuible VPH genotipo 18	3.10%	ICO(22)
Fracción atribuible VPH genotipo 31,33,45,52,58 ("Super tipo")	20.5%	ICO(22)
Fracción atribuible VPH 6,11	0.00%	ICO(22)
Probabilidad de desarrollar NIC 2-3	0.14	Calibración
Cáncer de Cérvix		
Prevalencia de VPH relacionado a cáncer de cérvix	100%	López et al.(62)
Fracción atribuible VPH genotipo 16	58.0%	ICO(22)
Fracción atribuible VPH genotipo 18	5.1%	ICO(22)
Fracción atribuible VPH genotipo 31,33,45,52,58 ("Super tipo")	15.1%	ICO(22)
Probabilidad de desarrollar cáncer de cérvix	0.34	Calibración
Tasa de curación de cáncer de cérvix por tratamiento	0.084	Ferlay (51)
Tasa de mortalidad por cáncer de cérvix	3.5×10^{-5}	GLOBOCAN(51)
Cáncer vulvar		
Prevalencia de VPH relacionado a cáncer vulvar	18.3%	López et al.(62)
Fracción atribuible VPH genotipo 16	13.8%	ICO(22)
Fracción atribuible VPH genotipo 18	0.6%	ICO(22)
Fracción atribuible VPH genotipo 31,33,45,52,58 ("Super tipo")	2.2%	ICO(22)
Probabilidad de desarrollar cáncer vulvar	0.014	Calibración
Tasa de mortalidad por cáncer vulvar	1.5×10^{-5}	GLOBOCAN(51)

Cáncer vaginal		
Prevalencia de VPH relacionado a cáncer vaginal	71.1%	López et al.(62)
Fracción atribuible VPH genotipo 16	47.4%	ICO(22)
Fracción atribuible VPH genotipo 18	3.3%	ICO(22)
Fracción atribuible VPH genotipo 31,33,45,52,58 ("Super tipo")	2.6%	ICO(22)
Probabilidad de desarrollar cáncer vaginal	0.000146	Calibración
Tasa de mortalidad por cáncer vaginal	0.27×10^{-5}	GLOBOCAN(51)
Cáncer anal en mujeres		
Prevalencia de VPH relacionado a cáncer anal en mujeres	87.6%	López et al.(62)
Fracción atribuible VPH genotipo 16	73.4%	ICO(22)
Fracción atribuible VPH genotipo 18	3.6%	ICO(22)
Fracción atribuible VPH genotipo 31,33,45,52,58 ("Super tipo")	2.4%	ICO(22)
Probabilidad de desarrollar cáncer anal en mujeres	0.00013	Calibración
Tasa de mortalidad por cáncer anal en mujeres	0.25×10^{-5}	GLOBOCAN(51)

Tabla S3		
Parámetros y asunciones del modelo base		
Variabes	Valor (probabilidad)	Referencia
Cáncer anal en hombres		
Prevalencia de VPH relacionado a cáncer anal en hombres	87.6%	López et al.(62)
Fracción atribuible VPH genotipo 16	73.4%	ICO(22)
Fracción atribuible VPH genotipo 18	3.6%	ICO(22)
Fracción atribuible VPH genotipo 31,33,45,52,58 ("Super tipo")	2.4%	ICO(22)
Probabilidad de desarrollar cáncer anal en hombres	0.00013	Calibración
Tasa de mortalidad por cáncer anal en hombres	0.25×10^{-5}	GLOBOCAN(51)
Cáncer orofaríngeo en mujeres		
Prevalencia de VPH relacionado a cáncer orofaríngeo en mujeres	24.9%	López et al.(62)

Fracción atribuible VPH genotipo 16	48.4%	ICO(22)
Fracción atribuible VPH genotipo 18	2.4%	ICO(22)
Fracción atribuible VPH genotipo 31,33,45,52,58 ("Super tipo")	0.0%	ICO(22)
Probabilidad de desarrollar cáncer orofaríngeo en mujeres	0.00058	Calibración
Tasa de mortalidad por cáncer orofaríngeo en mujeres	0.4×10^{-5}	GLOBOCAN(51)
Cáncer orofaríngeo en hombres		
Prevalencia de VPH relacionado a cáncer orofaríngeo en hombres	24.9%	López et al.(62)
Fracción atribuible VPH genotipo 16	61.6%	ICO(22)
Fracción atribuible VPH genotipo 18	1.8%	ICO(22)
Fracción atribuible VPH genotipo 31,33,45,52,58 ("Super tipo")	0.0%	ICO(22)
Probabilidad de desarrollar cáncer orofaríngeo en hombres	0.002	Calibración
Tasa de mortalidad por cáncer orofaríngeo en hombres	2.3×10^{-5}	GLOBOCAN(51)
Cáncer de pene		
Prevalencia de VPH relacionado a cáncer de pene	37.2%	López et al.(62)
Fracción atribuible VPH genotipo 16	26.9%	ICO(22)
Fracción atribuible VPH genotipo 18	8.2%	ICO(22)
Fracción atribuible VPH genotipo 31,33,45,52,58 ("Super tipo")	6.4%	ICO(22)
Probabilidad de desarrollar cáncer de pene	0.0118	Calibración
Tasa de mortalidad por cáncer de pene	0.63×10^{-5}	GLOBOCAN(51)
Verrugas anogenitales hombres y mujeres		
Prevalencia de VPH relacionado a verrugas anogenitales en la población	100.0%	López et al.(62)
Fracción atribuible VPH genotipo 16	0.0%	ICO(22)
Fracción atribuible VPH genotipo 18	0.0%	ICO(22)
Fracción atribuible VPH genotipo 31,33,45,52,58 ("Super tipo")	0.0%	ICO(22)
Fracción atribuible VPH genotipo 6,11	90.0%	ICO(22)
Probabilidad de desarrollar VAG en hombres	0.0128	Calibración

Probabilidad de desarrollar VAG en mujeres	0.01	Calibración
Papilomatosis respiratoria recurrente en hombres y mujeres		
Prevalencia de VPH relacionado a cáncer orofaríngeo en hombres	85.0%	ICO(22)
Fracción atribuible VPH genotipo 16	0.0%	ICO(22)
Fracción atribuible VPH genotipo 18	0.0%	ICO(22)
Fracción atribuible VPH genotipo 31,33,45,52,58 ("Super tipo")	0.0%	ICO(22)
Fracción atribuible VPH genotipo 6,11	85.0%	ICO(22)
Probabilidad de desarrollar PRR en hombres	27.18×10^{-5}	Calibración
Probabilidad de desarrollar PRR en mujeres	7.4×10^{-5}	Calibración

Tabla A PARÁMETROS DEL MODELO DE EVALUACIÓN ECONÓMICA		
Tasa cobertura vacunación (mujeres)	77.8%	
Tasa cobertura vacunación (hombres)	55.0%	
Tasa descuento costes	1.50%	
Coste vacuna 4-VPH + administración de la vacuna	€ 114.76	
Coste vacuna 9-VPH + administración de la vacuna	€ 130.76	

Enfermedades relacionadas al VPH	Costes por episodio (2017 €)	Utilidades
NIC 1	€ 1,115	0.822
NIC 2-3	€ 2,022	0.822
NIC 2-3p	€ 2,600	0.822
Cáncer de cérvix	€ 8,760	0.732
Cáncer de vulva	€ 12,994	0.732
Cáncer de vagina	€ 10,664	0.732
Cáncer de pene	€ 7,135	0.661
Cáncer anal (mujeres)	€ 7,481	0.666
Cáncer anal (hombres)	€ 7,790	0.666
Cáncer orofaríngeo(mujeres)	€ 7,462	0.756
Cáncer orofaríngeo(hombres)	€ 7,373	0.756
Verrugas AG mujeres	€ 885	0.900
Verrugas AG hombres	€ 1,122	0.900
Papilomatosis Respiratoria R.	€ 24,492	0.760
Población general en estado de salud buena		0.939

Población total hombres en seguimiento	101143	
Poblacion total mujeres en seguimiento	185505	
Eventos total hombres	23944	
Eventos total mujeres	76000	
Total personas en seguimiento	286648	
Total personas con eventos o enfermedad	99944	
Total de personas sanas	186704	
Casos evitados 4 VPH niñas	68659	
Casos evitados 9 VPH niñas	90625	
Casos evitados 9 VPH ambos sexos	114110	

Referencias:

Los costes se tomaron del estudio de carga económica y epidemiológica realizado en España por López et al (2018) ⁽⁶²⁾ y las utilidades del estudio realizado por De la Fuente et al.(2019)⁽²⁴⁾