

Vacuna frente al VPH en varones adolescentes: Coste-efectividad e impacto presupuestario

HPV vaccination in adolescent boys:
cost-effectiveness and budget impact

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



Gobierno
de Canarias

Vacuna frente al VPH en varones adolescentes: Coste-efectividad e impacto presupuestario

HPV vaccination in adolescent boys:
cost-effectiveness and budget impact

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno
de Canarias

LINERTOVÁ R.

Vacuna frente al VPH en varones adolescentes: coste-efectividad e impacto presupuestario / R. Linertová...[et al.]. – Madrid: Ministerio de Sanidad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud. – 289 p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

NIPO: 133-22-086-1

1. Vacunación 2. Virus de papiloma humano 3. Varones adolescentes 4. Coste-efectividad

I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no las de sus revisores externos.

Edita: Ministerio de Sanidad. Servicio Canario de la Salud

Este documento ha sido realizado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 28 de octubre de 2020 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 9 de diciembre de 2020)

Para citar este informe:

Linertová R, Guirado Fuentes C, Toledo Chávarri A, Vallejo Torres L, García Pérez L, Delgado Rodríguez J, Mar Medina J, Imaz Iglesia I, Carmona Rodríguez M, Rodríguez Rodríguez L, Limia Sánchez A, Soler Soneira M, Conor Teljeur, Serrano Aguilar P. Vacuna frente al VPH en varones adolescentes: coste-efectividad e impacto presupuestario. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2020. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno
de Canarias

Agradecimientos

Los autores de este informe quieren expresar su agradecimiento a Carlos González por su apoyo en las tareas de documentación y edición, a Manuel Collazo por su apoyo en el manejo de información y a Arantzazu Arrospide por su apoyo en la adaptación del modelo económico.

Índice

| | |
|---|-----------|
| Resumen en términos sencillos | 15 |
| Plain language summary | 16 |
| Resumen | 17 |
| Summary | 25 |
| 1. Introducción | 33 |
| 1.1. Problema de salud y uso actual de la tecnología | 33 |
| 1.2. Descripción de la tecnología | 35 |
| 1.3. Situación actual | 37 |
| 1.4. Justificación | 38 |
| 2. Objetivos | 39 |
| 2.1. Objetivo general | 39 |
| 2.2. Objetivos específicos: | 39 |
| 2.3. Preguntas de investigación | 39 |
| 3. Metodología | 41 |
| 3.1. Resumen de efectividad y seguridad | 41 |
| 3.2. Revisión sistemática de coste-efectividad | 42 |
| 3.2.1. Criterios de selección | 42 |
| 3.2.2. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección | 43 |
| 3.2.3. Evaluación crítica de la calidad metodológica | 44 |
| 3.2.4. Extracción y síntesis de datos | 44 |
| 3.3. Análisis de impacto presupuestario | 45 |
| 3.4. Análisis de aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes | 45 |
| 3.4.1. Alcance de la revisión | 46 |
| 3.4.2. Criterios de selección de estudios | 46 |

| | |
|---|-----------|
| 3.4.3. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección de estudios | 46 |
| 3.4.4. Extracción y síntesis de los datos | 47 |
| 3.5. Participación de pacientes, sociedades científicas e industria | 48 |
| 3.5.1. Participación de los pacientes | 48 |
| 3.5.2. Participación de las sociedades científicas | 48 |
| 3.5.3. Participación de la industria | 49 |
| 3.6. Revisión externa | 49 |
| 3.7. Necesidades de investigación | 49 |
| 4. Resultados | 51 |
| 4.1. Resumen de la efectividad y seguridad | 51 |
| 4.1.1. Eficacia de la vacunación en varones | 51 |
| 4.1.2. Seguridad de la vacuna frente al VPH | 59 |
| 4.2. Revisión sistemática de coste-efectividad | 61 |
| 4.2.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica | 61 |
| 4.2.2. Características de estudios incluidos | 62 |
| 4.2.3. Resultados de estudios incluidos | 71 |
| 4.2.4. Evaluaciones económicas relevantes para España | 80 |
| 4.2.5. Coste-efectividad de la vacuna 9-valente | 82 |
| 4.2.6. Influencia de parámetros clave | 84 |
| 4.2.7. Calidad metodológica de las evaluaciones económicas relevantes | 86 |
| 4.3. Modelo económico del fabricante (De La Fuente et al. 2018) | 87 |
| 4.3.1. Descripción del modelo | 87 |
| 4.3.2. Resultados del modelo | 97 |
| 4.3.3. Valoración crítica del modelo | 101 |
| 4.4. Análisis del impacto presupuestario | 110 |
| 4.4.1. Impacto anual | 110 |
| 4.4.2. Impacto a 5 años | 112 |
| 4.4.3. Análisis de sensibilidad – coste de la vacuna | 114 |
| 4.5. Análisis de los aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes | 117 |

| | |
|--|------------|
| 4.5.1. Aspectos éticos de la universalización de la vacuna frente al VPH | 117 |
| 4.5.2. Aceptabilidad de la vacuna frente al VPH | 120 |
| 4.5.3. Necesidades de información y consentimiento informado | 122 |
| 4.6. Necesidades de investigación | 123 |
| 5. Modelo de coste-efectividad | 125 |
| 5.1. Características de la evaluación | 125 |
| 5.1.1. Pregunta de investigación | 125 |
| 5.1.2. Tipo de evaluación económica | 125 |
| 5.1.3. Perspectiva del estudio | 125 |
| 5.1.4. Tecnología | 126 |
| 5.1.5. Comparadores | 126 |
| 5.1.6. Población diana y horizonte temporal | 127 |
| 5.1.7. Medidas de resultados | 127 |
| 5.1.8. Descuento | 127 |
| 5.2. Descripción del modelo económico | 127 |
| 5.2.1. Estructura del modelo | 128 |
| 5.2.2. Medidas de resultados del modelo | 130 |
| 5.2.3. Parámetros epidemiológicos | 130 |
| 5.2.4. Parámetros relacionados con la vacuna | 140 |
| 5.2.5. Calidad de vida relacionada con la salud | 145 |
| 5.2.6. Costes | 147 |
| 5.2.7. Análisis de escenarios y análisis de sensibilidad | 151 |
| 5.3. Resultados de coste-efectividad | 151 |
| 5.3.1. Resultados del caso base | 151 |
| 5.3.2. Análisis por escenarios | 155 |
| 6. Discusión | 163 |
| 6.1. Coste-efectividad | 163 |
| 6.1.1. Cáncer de cabeza y cuello y de pene | 164 |
| 6.1.2. Cobertura vacunal | 165 |
| 6.1.3. Precio de la vacuna | 165 |
| 6.1.4. Duración del efecto | 166 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 6.1.5. | Tasa de descuento | 167 |
| 6.1.6. | Vacuna 2-valente y la pauta mixta | 168 |
| 6.2. | Aspectos éticos y de aceptabilidad | 169 |
| 6.3. | Limitaciones | 169 |
| 6.3.1. | Limitaciones de la evidencia | 169 |
| 6.3.2. | Limitaciones del modelo económico | 170 |
| 7. | Conclusiones | 173 |
| 8. | Recomendaciones | 175 |
| | Contribución de los autores, colaboradores y revisores externos | 177 |
| | Representantes de los pacientes, sociedades científicas e industria | 181 |
| | Referencias | 183 |
| | Anexos | 203 |
| | Anexo 1. EUnetTHA HTA Adaptation Toolkit & Glossary | 203 |
| | Anexo 2. Actualización y adaptación al contexto local del informe ETS previo | 213 |
| | Anexo 3. Estrategia de búsqueda: Coste-efectividad | 214 |
| | Anexo 4. Estrategia de búsqueda: Aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes | 221 |
| | Anexo 5. Alegaciones de la industria farmacéutica y respuestas de los autores | 224 |
| | Anexo 6. Referencias de estudios excluidos | 258 |
| | Anexo 7. Valoración crítica: Relevancia y credibilidad | 265 |
| | Anexo 8. Valoración crítica: Cuestionario de Philips | 269 |
| | Anexo 9. Parámetros del modelo del fabricante (MSD) adaptado a España | 277 |
| | Anexo 10. Características de los estudios sobre aspectos organizativos, éticos, sociales, legales o relacionados con los pacientes | 282 |
| | Anexo 11. Limitaciones metodológicas de las revisiones sistemáticas sobre aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes | 289 |

Índice de tablas

| | |
|---|-----|
| Tabla 1. Vacunas frente al VPH disponibles | 36 |
| Tabla 2. Resumen de la eficacia de la vacuna frente al VPH en varones (adopción del informe HIQA) | 56 |
| Tabla 3. Seguridad de la vacuna frente al VPH (adopción del informe HIQA) | 59 |
| Tabla 4. Características de las evaluaciones económicas de la vacuna frente al VPH en varones (actualización de la revisión sistemática de HIQA) | 65 |
| Tabla 5. Condiciones/enfermedades incluidas en los modelos | 69 |
| Tabla 6. Resultados de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática (actualización del informe HIQA) | 73 |
| Tabla 7. Valoración de relevancia | 80 |
| Tabla 8. Evaluaciones económicas con la vacuna 9-valente | 83 |
| Tabla 9. Supuestos sobre la eficacia de la vacuna para los genotipos 16, 18 y 31/33/45/52/58 (extraído del Informe Técnico no publicado del modelo de transmisión (81)) | 92 |
| Tabla 10. Supuestos sobre la eficacia de la vacuna para los genotipos 6 y 11 (extraído del Informe Técnico no publicado del modelo de transmisión (81)) | 93 |
| Tabla 11. Resultados de coste-efectividad de los casos base (extraído de De La Fuente et al. (2019)) | 98 |
| Tabla 12. Resultados de coste-efectividad de los casos suplementarios (extraído del material suplementario de De La Fuente et al. (2019)) | 98 |
| Tabla 13. Resultados de coste-efectividad del análisis de sensibilidad adicional no publicado (con precios de negociación pública) (79) | 101 |
| Tabla 14. Análisis coste-efectividad en España | 107 |
| Tabla 15. Impacto presupuestario anual de la vacunación universal con la vacuna 9-valente por CC.AA. (cobertura en varones 70.2% y precio vacuna 45€/dosis) | 110 |
| Tabla 16. Impacto presupuestario anual de la vacunación universal con la vacuna 2-valente por CC.AA. (cobertura en varones 70.2% y precio vacuna 27,09€/dosis) | 111 |
| Tabla 17. Impacto presupuestario a 5 años de la vacunación universal de adolescentes con la vacuna 9-valente (cobertura en varones 70.2% y precio vacuna 45€/dosis) en España | 113 |

| | |
|--|-----|
| Tabla 18. Impacto presupuestario a 5 años de la vacunación universal de adolescentes con la vacuna 2-valente (cobertura en varones 70.2% y precio vacuna 27,09€/dosis) en España | 114 |
| Tabla 19. Impacto presupuestario anual según el precio de la vacunación y la cobertura en varones | 116 |
| Tabla 20. Principales hallazgos de la revisión sobre aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes | 123 |
| Tabla 21. Proporciones atribuibles a la infección persistente del VPH | 138 |
| Tabla 22. Cobertura vacunal histórica | 140 |
| Tabla 23. Incidencia estimada de efectos adversos potencialmente relacionados con la vacuna | 141 |
| Tabla 24. Riesgo relativo de la infección persistente por VPH después de la vacunación según el genotipo | 142 |
| Tabla 25. Riesgos relativos de los resultados clínicos tras la vacunación | 143 |
| Tabla 26. Periodo de retraso de los resultados clínicos | 144 |
| Tabla 27. Desutilidades asociadas con la fase del tratamiento del cáncer según el grado de gravedad en el momento del diagnóstico | 146 |
| Tabla 28. Desutilidades de los supervivientes tras completar el tratamiento, según el grado en el momento del diagnóstico | 146 |
| Tabla 29. Desutilidades de neoplasias intraepiteliales y verrugas anogenitales | 147 |
| Tabla 30. Costes del tratamiento de enfermedades atribuibles al VPH | 149 |
| Tabla 31. Costes y beneficios de las estrategias de la vacunación frente al VPH (en relación a la vacunación de niñas con la vacuna 4-valente) | 152 |
| Tabla 32. Ratio de coste-efectividad incremental (RCEI) | 152 |
| Tabla 33. Casos evitados cada año tras el cambio de la estrategia de la inmunización frente al VPH | 154 |
| Tabla 34. Impacto del precio de la vacuna | 157 |
| Tabla 35. Impacto de la cobertura vacunal sobre la RCEI de la vacunación universal | 159 |

Índice de figuras

| | |
|---|-----|
| Figura 1. Prevalencia mundial del VPH y la contribución relativa en los cánceres relacionados con VPH. Fuente: De Sanjosé et al. 2018 (12) | 35 |
| Figura 2. Proceso de selección de estudios (diagrama de flujo) | 62 |
| Figura 3. Conclusiones sobre el coste-efectividad de la vacunación universal frente a no vacunación o vacunación de niñas | 72 |
| Figura 4. Conclusiones de estudios relevantes sobre el coste-efectividad de la vacunación universal frente a la vacunación de niñas | 82 |
| Figura 5. Precio de la vacunación y RCEI entre 2005 y 2019 | 85 |
| Figura 6. Diagrama de compartimentos simplificado para individuos no vacunados, que incluye la infección por VPH y las transiciones entre estados de la enfermedad (extraído del apéndice suplementario de Elbasha & Dasbach (2010) (Elbasha & Dasbach, 2010)). | 90 |
| Figura 7. Diagrama tornado mostrando las RCEI (ICER) en función de los parámetros modificados en el análisis de sensibilidad, para el caso base vacunación femenina con la vacuna 9-valente frente a la vacunación femenina con la vacuna 4-valente (extraído de De La Fuente et al. (2019)). | 99 |
| Figura 8. Diagrama tornado mostrando las RCEI (ICER) en función de los parámetros modificados en el análisis de sensibilidad, para el caso base vacunación universal con la vacuna 9-valente frente a la vacunación femenina con la vacuna 4-valente (extraído de De La Fuente et al. (2019) | 100 |
| Figura 9. Diagrama tornado mostrando las RCEI (ICER) en función de los parámetros modificados en el análisis de sensibilidad, para el caso base vacunación universal con la vacuna 9-valente frente a la vacunación femenina con la vacuna 9-valente (extraído de De La Fuente et al. (2019) | 100 |
| Figura 10. Coste-efectividad y frontera eficiente con precios publicados (A) y negociados (B) | 109 |
| Figura 11. Coste incremental de la estrategia de vacunación universal y la vacunación solo en niñas con la vacuna 9-valente por año en España | 113 |
| Figura 12. Coste incremental de la estrategia de vacunación universal y la vacunación solo en niñas con la vacuna 2-valente por año en España | 114 |
| Figura 13. Estructura del modelo para estimar la probabilidad acumulativa de la exposición al VPH durante la vida del sujeto | 128 |
| Figura 14. Estimación de prevalencia de VPH por edad y genotipo | 132 |

| | |
|---|-----|
| Figura 15. Estimación de probabilidades anuales de contraer el VPH por edad y genotipo | 133 |
| Figura 16. Incidencia de los cánceres invasivos asociados al VPH por edad | 134 |
| Figura 17. Incidencia de cáncer de pene y de cabeza y cuello asociado al VPH por edad | 135 |
| Figura 18. Incidencia de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) asociada al VPH por edad | 136 |
| Figura 19. Incidencia de la neoplasia intraepitelial vulvar y vaginal asociada al VPH, por edad | 137 |
| Figura 20. Incidencia de las verrugas anogenitales por edad y sexo | 138 |
| Figura 21. Calidad de vida relacionada con la salud de la población general en España | 145 |
| Figura 22. Plano de coste-efectividad de las estrategias de la vacunación frente al VPH (en relación a no vacunar) | 153 |
| Figura 23. Casos de cáncer cervical evitados en tiempo (en relación con la vacunación de niñas con la vacuna 4-valente) | 155 |
| Figura 24. Diagrama de tornado del análisis por escenarios | 162 |

Siglas y acrónimos

| | |
|----------|---|
| AAVP | Asociación de afectadas por la vacuna del papiloma |
| AIS | Adenocarcinoma endocervical in situ |
| AVAC | Años de vida ajustados por calidad |
| AVG | Años de vida ganados |
| ECA | Ensayo clínico aleatorizado |
| ECDC | European Centre for Disease Prevention and Control |
| EMA | Agencia Europea de Medicamento |
| ETS | Evaluación de tecnologías sanitarias |
| EUnetHTA | European Network for Health Technology Assessment |
| GMT | Media geométrica de los títulos |
| HSH | Hombres que tienen sexo con hombres |
| IC95% | Intervalo de confianza del 95% |
| INE | Instituto nacional de estadística español |
| IPCA | Índice de precios de consumo armonizado |
| NI | Neoplasia intraepitelial |
| NIC | Neoplasia intraepitelial cervical |
| NIV | Neoplasia intraepitelial vulvar |
| NIVa | Neoplasia intraepitelial vaginal |
| NIP | Neoplasia intraepitelial penil, perineal y perianal |
| OMS | Organización mundial de la salud |
| PRR | Papilomatosis respiratoria recurrente (o Papilomatosis laríngea recurrente) |

| | |
|------|-------------------------------------|
| RCEI | Ratio coste-efectividad incremental |
| RR | Riesgo relativo |
| RS | Revisión sistemática |
| VPH | Virus del papiloma humano |

Resumen en términos sencillos

Introducción

El virus del papiloma humano (VPH) es una infección de transmisión sexual de la que 8 de cada 10 personas se contagiarán a lo largo de su vida. En la mayoría de los casos la infección es transitoria y no causa síntomas. Sin embargo, algunos tipos de VPH pueden causar ciertos cánceres (cuello uterino, genitales, ano, cabeza y cuello) y verrugas anogenitales.

La vacunación frente al VPH protege contra la infección y transmisión de algunos tipos del virus. Actualmente, en España se vacuna a las niñas de 12 años, pero cada vez más países incluyen también a los niños en la vacunación frente al VPH (vacunación universal).

Preguntas de investigación

¿Sería rentable vacunar a los niños frente al VPH en España? ¿Cuánto costaría al sistema sanitario incluirlos en la vacunación? ¿Daría la vacunación universal lugar a nuevos problemas éticos?

Resultados clave

La rentabilidad de la vacunación universal depende de muchos factores, como el país, el precio de la vacuna o qué porcentaje de niñas ya se están vacunando. En España resultaría rentable en el supuesto de que la vacuna ofrece protección contra todos los cánceres relacionados con el VPH.

Para el presupuesto del sistema sanitario español, extender la vacunación a los niños de 12 años supondría un gasto adicional de 10-16 millones de Euros al año.

Desde el punto de vista ético, vacunar también a los niños sería justo, equitativo y no discriminaría a una parte de la población.

Plain language summary

Introduction

Human papillomavirus (HPV) causes sexually transmitted diseases and 8 out of every 10 people will get it during their lives. In most cases the infection is transient and causes no symptoms. However, some HPV types can cause certain cancers (cervical, genital, anal, head and neck) and genital warts.

Infection by HPV and its transmission can be prevented by vaccination. Currently, 12-year-old girls are vaccinated in Spain, but more and more countries also include boys in HPV vaccination (gender-neutral vaccination).

Investigation questions

Would it be worth it to also vaccinate boys against HPV in Spain? How much would it cost for the health system to include them in the immunization programme? Would gender-neutral vaccination lead to new ethical issues?

Key results

The cost-effectiveness of gender-neutral vaccination depends on many factors, such as the country, the price of the vaccine or what percentage of girls are already being vaccinated. In Spain it would be worth it under the assumption that the vaccine offers protection against all HPV-associated cancers.

For the budget of the Spanish healthcare system, extending vaccination to 12-year-old boys would entail an additional cost of 10-16 million Euros per year.

From the ethical point of view, vaccinating also boys would be fair, equitable and would not discriminate against a part of the population.

Resumen

Introducción

El virus del papiloma humano (VPH) es una infección de transmisión sexual. Más del 80% de los individuos sexualmente activos contraerán una o más infecciones anogenitales por VPH durante su vida.

La mayoría de las infecciones por VPH son asintomáticas y transitorias. Sin embargo, la infección persistente por VPH de alto riesgo puede conducir a lesiones precancerosas en el lugar de la infección en un pequeño porcentaje de personas, que dependerá del genotipo involucrado y de otros factores de la persona infectada. El VPH puede causar cáncer de cérvix, vulva, vagina, pene, ano y cabeza y cuello (orofaringe). Los genotipos de alto riesgo 16 y 18 son los más involucrados en estos cánceres. La infección por VPH de bajo riesgo, en particular por los genotipos 6 y 11, puede causar verrugas en el área anogenital, la boca o la garganta y la papilomatosis respiratoria recurrente (o papilomatosis laríngea).

Actualmente, están autorizadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) tres vacunas para la prevención de varias enfermedades relacionadas con el VPH: Cervarix (vacuna bivalente, 2-valente), Gardasil (vacuna tetravalente, 4-valente) y Gardasil 9 (vacuna nonavalente, 9-valente).

Si bien todos los países de la UE han introducido la vacunación frente al VPH en niñas preadolescentes, cada vez más países expanden la estrategia a los varones (vacunación universal). En concreto, en España, se recomienda la vacunación a las niñas de 12 años, y entre los 12 y los 18 años solo a las mujeres no vacunadas anteriormente o vacunadas parcialmente. Sin embargo, existe incertidumbre acerca del coste-efectividad de la estrategia de vacunación universal.

Este informe de evaluación se realiza a petición de la Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública del Ministerio de Sanidad.

Objetivos

Objetivo general:

Determinar el coste-efectividad y el impacto presupuestario de la introducción de la vacunación frente al VPH en varones en España.

Objetivos específicos:

- Determinar el coste-efectividad de la estrategia de vacunación universal de adolescentes (niños y niñas) frente al VPH en comparación con la estrategia de vacunar solo a niñas.
- Estimar el impacto presupuestario para el SNS que supondría la ampliación de la estrategia de la vacunación frente al VPH a los varones.
- Analizar las consideraciones éticas, legales, sociales, relacionadas con la perspectiva de los pacientes y organizacionales concernientes a la vacunación frente al VPH e identificar necesidades de investigación futura.

Metodología

Efectividad y seguridad

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas recientes. Se evaluó su relevancia, fiabilidad y transferibilidad. Se decidió adoptar los resultados de efectividad y seguridad de la revisión sistemática de la agencia de ETS de Irlanda (HIQA) publicada en diciembre de 2018.

Coste-efectividad

Se ha adaptado y actualizado la revisión sistemática de coste-efectividad del informe de HIQA, que fue previamente valorada con la herramienta de EUnetHTA como relevante para los objetivos de este informe.

Criterios de selección: Evaluaciones económicas completas que valoren un programa de vacunación universal frente al VPH en comparación con un programa de vacunación en niñas o no vacunación. Los estudios deberían incluir a niñas y niños a partir de 9 años de edad, con 2 o 3 dosis de una de las tres vacunas disponibles.

La búsqueda se realizó en 3 bases de datos electrónicas (Medline, EMBASE y WOS) en abril 2019 y se complementó con búsqueda manual. Se evaluó la relevancia de los estudios incluidos para el contexto español y la calidad se evaluó con dos herramientas específicas para modelos económicos (Philips et al. y grupo ISPOR). El análisis de coste-efectividad para España realizado por la industria farmacéutica fue detalladamente analizado y valorado críticamente.

Modelo de coste-efectividad para España

Se realizó un análisis de coste-efectividad de la vacunación universal frente a la vacunación de solo niñas en España, a través de una adaptación del modelo desarrollado por la agencia de ETS de Irlanda. Se trata de un modelo poblacional con un enfoque de Markov de tiempos discretos, en el que la población se mueve entre 5 estados mutuamente excluyentes (susceptibles – vacunados y no infectados – no vacunados e infectados – vacunados e infectados – muertos).

Se compararon siete estrategias diferentes, incluyendo las tres vacunas disponibles en todos los preadolescentes o en solo niñas, y la opción de no vacunar. Costes y beneficios fueron descontados con una ratio del 3%. Los beneficios de la inmunización fueron medidos con años de vida ajustados por calidad (AVAC), que se consiguen con la reducción de la incidencia de las enfermedades atribuibles al VPH: neoplasia intraepitelial cervical (NIC), cáncer cervical, cáncer anal, neoplasia intraepitelial vulvar (NIV), cáncer vulvar, neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa) y papilomatosis respiratoria recurrente (PRR). El cáncer de pene y de cabeza y cuello se consideraron solamente en un escenario. La medida de resultados final fue la ratio de coste-efectividad incremental (RCEI), que se comparó con el umbral de coste-efectividad (o disponibilidad a pagar) de España.

Análisis de impacto presupuestario

Se realizó un análisis de impacto presupuestario que informa del coste que supondría para el SNS la implementación de la estrategia de vacunación universal frente al VPH en comparación con la estrategia de vacunar solo a niñas. Se consideró la estrategia de vacunación con dos dosis a los 12 años de edad, con diferentes precios de las vacunas y diferentes coberturas vacunales.

Aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes

Se ha realizado una revisión narrativa de estudios primarios y secundarios que cubriesen aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes. Los criterios de inclusión y las fuentes de información fueron iguales que los de la revisión de coste-efectividad de este informe, salvo que se tuvo en cuenta la relevancia de los estudios para el análisis de los aspectos mencionados.

Resultados

Efectividad y seguridad

Los puntos clave de la eficacia (a partir de los ensayos clínicos) de la vacuna frente al VPH en varones, según el informe de ETS de Irlanda y el ECDC, fueron los siguientes:

1) En cuanto a los resultados clínicos en varones, solo se dispone de la evidencia para la vacuna 4-valente, que es eficaz para prevenir infecciones persistentes relacionadas con el VPH 6, 11, 16 o 18, lesiones genitales externas y verrugas anogenitales a los tres años en varones adultos de 16 a 26 años; no hay evidencia suficiente sobre las lesiones intraepiteliales de pene, perineales y perianales ni para la infección o enfermedad relacionada con el VPH de ano y de cabeza y cuello.

2) En cuanto a la inmunogenicidad, las vacunas 2-valente y 4-valente han mostrado unas ratios de seroconversión altas y una inmunogenicidad no inferior en varones adolescentes (9-15 años) en comparación con mujeres de la misma edad; la vacuna 9-valente mostró la no inferioridad en comparación con la vacuna 4-valente.

Los principales hallazgos sobre la seguridad de la vacuna frente al VPH fueron, según el informe de ETS de Irlanda: 1) El riesgo de eventos adversos graves es similar en las vacunas frente al VPH en comparación con placebo o vacunas contra otra infección. 2) La tasa de mortalidad también es similar.

Coste-efectividad

La revisión sistemática del informe de Irlanda con 29 estudios incluidos fue actualizada con 5 estudios nuevos. En total se analizaron 34 evaluaciones económicas, 17 de ellas realizadas en Europa. La mayoría fueron modelos dinámicos de transmisión y en 18 existía algún tipo de conflicto de interés. La calidad metodológica de las evaluaciones económicas incluidas fue considerada entre moderada y buena. Las principales áreas problemáticas fueron la utilización de fuentes de datos antiguas para la modelización y/o de otros países, la falta de búsqueda sistemática para estimar los parámetros de los modelos o la brevedad de la información sobre la modelización. Se ha observado una tendencia temporal favorable sobre el coste-efectividad de la vacunación universal. Así, los estudios de los últimos 3 años son más favorables a la vacunación universal que en los años anteriores, sobre todo antes del 2011, cuando se empleaban 3 dosis de la vacuna y el precio era más elevado.

Dieciséis estudios (10 con conflicto de interés) fueron valorados como relevantes para el contexto español, de los cuales 5 concluyeron a

favor de la vacunación universal, otros 5 en contra y 6 estudios encontraron la vacunación universal coste-efectiva en alguno de los escenarios considerados. Cuatro estudios evaluaron la nueva vacuna 9-valente (3 de ellos con conflicto de interés) y solamente uno de ellos, realizado en Italia, encontró la vacunación universal coste-efectiva frente a la vacunación de niñas. Los parámetros con más influencia sobre el coste-efectividad de la vacunación universal fueron el precio de la vacuna, la cobertura vacunal en niñas y el umbral de coste-efectividad. El precio por dosis se ha reducido a lo largo de los últimos 12 años y se observaron grandes diferencias entre los precios oficiales del mercado y los negociados entre el fabricante y las autoridades sanitarias en cada país.

Un modelo dinámico de transmisión desarrollado por el fabricante (MSD) en EE.UU. y adaptado a la situación de España en 2019, simuló coste-efectividad de 5 estrategias de vacunación frente al VPH. En el caso base no se incluyó la protección contra el cáncer de cabeza y cuello. Se asumió una cobertura vacunal del 77,8% en niñas y del 55% en niños. Costes y beneficios fueron descontados al 3%. Se consideraron tanto los precios oficiales (78,03€, 104€ y 120€ por dosis de la vacuna 2-, 4- y 9-valente) como los precios negociados (29,16€, 29,16€ y 40€ por dosis de la vacuna 2-, 4- y 9-valente). Usando la vacuna 9-valente con los precios oficiales, la vacunación universal no sería coste-efectiva (RCEI 53.244 €/AVAC) pero sí con los precios negociados (RCEI 12.142 €/AVAC). El análisis de sensibilidad determinístico univariante demostró la influencia (a) de la cobertura vacunal (al aumentar la cobertura en mujeres empeora el coste-efectividad de la vacunación universal), (b) de la tasa de descuento de beneficios (al utilizar el 1,5% en vez del 3% la vacunación universal es coste-efectiva incluso con los precios oficiales), y (c) de la inclusión de la protección frente al cáncer de cabeza y cuello en el análisis (la vacunación universal es coste-efectiva incluso con los precios oficiales). No se dispone del análisis de sensibilidad para los precios negociados.

El modelo de MSD fue valorado positivamente en cuanto a su estructura, consistencia, datos utilizados, análisis realizado e interpretación de resultados. Las principales limitaciones están en (a) la existencia del conflicto de interés, por ser financiado el estudio por la industria; (b) las estrategias de comparación que no incluyen la vacunación universal con otras vacunas que la 9-valente; (c) las fuentes de algunos datos que no provienen de España o son relativamente antiguas; (d) un análisis de sensibilidad demasiado limitado.

Modelo de coste-efectividad para España

El modelo adaptado para este informe asumió en su caso base una cobertura vacunal del 80% en niñas y del 70,16% en niños y se usaron los precios por dosis fijados en el Acuerdo Marco para la selección de suministradores de vacunas: 27,09 € para la vacuna 2-valente; 29,16 € para la 4-valente y 45 € para la 9-valente. Se compararon las dos estrategias más efectivas: la RCEI de la vacunación universal con la vacuna 9-valente, en comparación a la vacunación de niñas con la vacuna 9-valente, se estimó en 34.040 €/AVAC, por lo tanto, en el caso base la vacunación universal no sería coste-efectiva. En términos de casos de enfermedades evitados, tras 20 años desde el cambio de estrategia, la vacunación universal evitaría 207 casos de cáncer de cérvix y 15.330 episodios de verrugas anogenitales, en comparación con la vacuna 4-valente en solo niñas.

El análisis de sensibilidad reveló que la vacunación universal con la vacuna 9-valente se convierte en una estrategia coste-efectiva cuando: (a) se incluye la protección de la vacuna contra el cáncer de cabeza y cuello y pene (21.353 €/AVAC); (b) se utiliza una pauta mixta con una dosis de la vacuna 9-valente y una de la 2-valente (19.649 €/AVAC); (c) el precio por dosis baja a 27,9 € (24.999 €/AVAC); (d) la tasa de descuento de los beneficios baja al 1,5% (23.994 €/AVAC).

Análisis de impacto presupuestario

El impacto presupuestario acumulado a cinco años de vacunar a todos los adolescentes de 12 años de edad, frente a solo niñas, se estimaría en un total de 82,7 millones con la vacuna 9-valente y de 49,8 millones con la vacuna 2-valente, para el total de España, asumiendo los precios negociados y la cobertura en niños del 70,16% y en niñas del 80%.

Aspectos organizativos, éticos, sociales y/o legales y relacionados con los pacientes

La mayor parte de los argumentos éticos encontrados son favorables a la universalización de la vacunación en cuanto a justicia, equidad y no discriminación. La ampliación de la cobertura vacunal a varones evita desigualdades, ya que no todas las personas están en la misma situación socio-económica o tienen prácticas dentro de la heteronormatividad. Los argumentos en contra de la vacunación de los varones se refieren a la seguridad y son refutados por la evidencia al respecto. No se han encontrado argumentos éticos robustos en contra de la vacunación al conjunto de la población, excepto una recomendación temporal de la

OMS de suspender la implementación de los programas de vacunación universal debido a la escasez de dosis en el mercado mundial.

La aceptabilidad general de la vacuna es positiva, especialmente cuando se recomienda desde el Consejo Interterritorial del SNS. El conocimiento sobre el VPH y la vacunación para niños varones es bajo. Se demanda mayor información sobre el VPH, su transmisión y consecuencias, así como sobre la efectividad y seguridad de la vacuna. Antes de la vacunación se debe informar sobre los beneficios y riesgos asociados a la vacuna de una forma clara y con información actualizada y relevante.

Necesidades de investigación

Se necesitan más datos, y su incorporación en los modelos de coste-efectividad, sobre la eficacia y efectividad de las vacunas frente al VPH para la población masculina, la protección cruzada, la duración de la protección, patrones de transmisión sexual y eficacia de la dosis única o la pauta mixta, entre otros. Es imprescindible establecer una vigilancia epidemiológica que combine datos clínicos de diferentes áreas del sistema sanitario.

Conclusiones

- El coste-efectividad de la vacunación universal frente al VPH ha sido evaluado en numerosos estudios económicos. Las conclusiones son variadas y dependen de un número de factores, como el precio de la vacuna, la cobertura vacunal, el umbral de coste-efectividad del país, el descuento de los beneficios o las enfermedades incluidas en el análisis. El modelo económico realizado por el fabricante (MSD) adaptado para España sugiere que la vacunación universal con la vacuna 9-valente podría ser coste-efectiva.
- El modelo realizado para este informe estimó que la vacunación universal en España, con la vacuna 9-valente, aporta más beneficios que otras estrategias, pero en comparación con la vacunación solo de niñas no es coste-efectiva en el caso base conservador.
- Este modelo muestra, que la vacunación universal frente al VPH sería coste-efectiva en España si el modelo tiene en cuenta la protección frente algunos cánceres adicionales (cabeza y cuello, pene) o si el precio de la vacuna se reduce. Asimismo, la pauta mixta, con las vacunas 9-valente y 2-valente, podría ser una estrategia coste-efectiva, pero sería necesaria evidencia más robusta sobre su efectividad.

- El impacto presupuestario anual de la vacunación universal se situaría entre 10 y 16 millones de Euros, dependiendo de la vacuna usada y la cobertura de vacunación.
- La vacunación universal cumpliría con consideraciones éticas de justicia, equidad y no discriminación. En algunos países se ha observado buena aceptabilidad a la vacunación universal, así como un aumento de la misma al mejorar el conocimiento sobre la enfermedad y las vacunas.

Recomendaciones

Según el criterio de coste-efectividad en el caso base, la vacunación universal no sería una estrategia coste-efectiva. Sin embargo, tanto la inclusión de los beneficios en la prevención de otros cánceres, como una reducción en el precio de la vacuna, la convertirían en una opción coste-efectiva. Además, existen argumentos a su favor en cuanto a las consideraciones éticas de justicia, equidad y no discriminación.

Por todo eso, sería recomendable introducir la estrategia de vacunación universal frente al VPH con una pauta vacunal de dos dosis a los 12 años de edad para ambos sexos en España, con la condición de revisar su coste-efectividad con nuevas evidencias sobre la efectividad, costes o pautas alternativas.

Summary

Introduction

Human papillomavirus (HPV) causes sexually transmitted diseases. More than 80% of sexually active individuals will get one or more anogenital HPV infections during their lifetime.

Most HPV infections are asymptomatic and transient. However, persistent high-risk HPV infection can lead to precancerous lesions at the site of infection in a small percentage of people, which depends on the genotype involved and certain characteristics of the infected person. HPV can cause cancer of the cervix, vulva, vagina, penis, anus, and head and neck. High-risk genotypes 16 and 18 are the most involved in these cancers. Low-risk HPV infection, particularly genotypes 6 and 11, can cause anogenital warts. Some types of low-risk HPV are also responsible for a rare condition called recurrent respiratory papillomatosis.

Three vaccines are currently authorized by the European Commission for the prevention of various HPV-related diseases: bivalent (2-valent) vaccine - Cervarix, tetravalent (4-valent) - Gardasil and nonavalent (9-valent) - Gardasil 9.

All EU countries have introduced HPV vaccination in girls (in Spain, vaccination is recommended in girls at age 12, and up to 18 years for those partially or not vaccinated), but more and more countries are expanding the strategy to boys. However, there is uncertainty about the cost-effectiveness of the gender-neutral vaccination strategy.

This health-technology assessment (HTA) report is made at the request of the General Sub-Directorate of Health Promotion and Public Health Surveillance of the Ministry of Health.

Objectives

Main objective:

Determine the cost-effectiveness and budgetary impact of the introduction of HPV vaccination in men in Spain.

Specific objectives:

- Determine the cost-effectiveness of the gender-neutral vaccination strategy of adolescents (boys and girls) against HPV compared to the strategy of vaccinating girls only.

- Estimate the budgetary impact for the national health system (NHS) that would entail the extension of the HPV vaccination strategy to men.
- Analyze the ethical, patient, social, legal and organizational considerations related to HPV vaccination and identify future research needs.

Methods

Effectiveness and safety

A search for recent HTA evaluations and reviews was performed. Their relevance, reliability and transferability were evaluated. Finally, it was decided to adopt the results of effectiveness and safety of the systematic review of the Irish HTA Agency (HIQA) published in December 2018.

Cost-effectiveness

We adapted and updated the systematic review of cost-effectiveness of the HIQA report, which was previously assessed with the EUnetHTA tool as relevant to the objectives of this report.

Selection criteria: Complete economic evaluations of a gender-neutral vaccination program against HPV compared to a vaccination program for girls or non-vaccination, for girls and boys from 9 years of age, with 2 or 3 doses of one of the three vaccines available.

The search was performed in 3 electronic databases (Medline, EMBASE and WOS) in April 2019 and was complemented by manual search. The relevance of the included studies for the Spanish context was considered and the quality was evaluated with two specific tools for economic models (Philips et al. and ISPOR group). A cost-effectiveness analysis carried out by the manufacturer (MSD) for Spain was analysed in detail and critically evaluated.

Cost-effectiveness model for Spain

A cost-effectiveness analysis of gender-neutral vaccination versus girls-only vaccination in Spain was carried out, adapting a model developed by the Irish HTA agency. It is a dynamic population-based model with a discrete-time Markov approach, in which the population moves between 5 mutually exclusive states (susceptible - vaccinated and not infected - not vaccinated and infected - vaccinated and infected - dead).

Seven different strategies were compared, combining the three vaccines available in gender-neutral or girls-only programme, plus the option not to vaccinate. Costs and benefits were discounted with a rate

of 3%. The benefits of immunization were measured with quality-adjusted life years (QALYs), which are achieved by reducing the incidence of diseases attributable to HPV: cervical intraepithelial neoplasia (CIN), cervical cancer, anal cancer, vulvar intraepithelial neoplasia (VIN), vulvar cancer, vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN) and recurrent respiratory papillomatosis (RRP). Oropharyngeal and penile cancers were considered in a scenario analysis. The final outcome measure was the incremental cost-effectiveness ratio (ICER), which was compared with the cost-effectiveness threshold (or willingness to pay) in Spain.

Budget Impact Analysis

A budget impact analysis reports the cost to the SNS of implementing the gender-neutral vaccination strategy against HPV compared to the girls-only strategy. The vaccination strategy was considered with two doses at 12 years of age, with different vaccine prices and different vaccination coverage.

Organizational, ethical, social, legal and patient-related aspects

A narrative review of primary and secondary studies covering organizational, ethical, social, legal and patient-related aspects has been carried out. The inclusion criteria and the sources of information were the same as those of the cost-effectiveness review of this report, except that the relevance of the studies for the analysis of the mentioned aspects was taken into account.

Results

Effectiveness and safety

The key points of the effectiveness of the HPV vaccine in men, according to the Irish HTA report and the ECDC, were the following:

1) Regarding clinical outcomes in men, there is only evidence for the 4-valent vaccine, which is effective in preventing persistent infections related to HPV 6, 11, 16 or 18, external genital lesions and anogenital warts at three years in adult males aged 16 to 26 years. There is insufficient evidence for penile, perineal, and perianal intraepithelial lesions or for HPV-related infection or disease of the anus and head and neck.

2) Regarding immunogenicity, the 2-valent and 4-valent vaccines have shown high seroconversion ratios and a non-inferior immunogenicity in adolescent males (9-15 years) compared to females of the same age;

the 9-valent vaccine showed non-inferiority compared to the 4-valent vaccine.

The main findings on the safety of the HPV vaccine were, according to the Irish report: 1) The risk of serious adverse events is similar in HPV vaccines compared to control vaccines (placebo or vaccines against another infection); 2) The mortality rate is similar.

Cost-effectiveness

The systematic review of Ireland's report with 29 included studies was updated with 5 new studies. In total, 34 economic evaluations were analyzed, 17 of them conducted in Europe. The majority were dynamic models of transmission and in 18 there was some kind of conflict of interest. The methodological quality of the economic evaluations included was considered moderate to good. The main problem areas were the use of old data sources and / or other countries data, the lack of systematic synthesis of the evidence to estimate the parameters of the models or the brevity of the modeling information. An evolution has been observed over time of the conclusions on the cost-effectiveness of gender-neutral vaccination; the studies of the last 3 years are more in favor of gender-neutral vaccination than in previous years, especially before 2011, when 3 doses of the vaccine were used and the price was higher.

Sixteen studies (10 with conflict of interest) were assessed as relevant to the Spanish context, of which 5 favour of gender-neutral vaccination, another 5 concluded against and 6 studies found gender-neutral vaccination to be cost-effective in some of the scenarios considered. Four studies evaluated the new 9-valent vaccine (3 of them with conflict of interest) and only one of them, conducted in Italy, found gender-neutral vaccination cost-effective compared to girls only vaccination. The parameters with the most influence on the cost-effectiveness of gender-neutral vaccination were the price of the vaccine, the vaccine coverage and the cost-effectiveness threshold. The price per dose has been falling over the past 12 years and large differences were observed between official market prices and those negotiated between the manufacturer and the health authorities in each country.

A dynamic transmission model developed by the manufacturer (MSD) in the US and adapted to the situation in Spain in 2019, simulated the epidemiological impact and cost-effectiveness of 5 HPV vaccination strategies. In the base case, no protection against oropharyngeal cancer was considered. The vaccination coverage was 77.8% in girls and 55% in boys. Costs and benefits were discounted at 3%. The list prices (€ 78.03, € 104 and € 120 per dose of the 2-, 4- and 9-valent vaccine) were considered as well as tender prices (€ 29.16, € 29.16 and € 40 per dose

of the 2-, 4- and 9-valent vaccine). Using the 9-valent vaccine with list prices, gender-neutral vaccination would not be cost-effective (ICER € 53,244 / QALY), however, with tender prices, it would be cost-effective (ICER € 12,142 / QALY). The univariate deterministic analysis demonstrated the influence (a) of vaccination coverage (increasing coverage worsens the cost-effectiveness of gender-neutral vaccination), (b) the benefit discount rate (when using 1.5% instead 3% gender-neutral vaccination is cost-effective even with list prices), and (c) the inclusion of oropharyngeal cancer protection in the analysis (gender-neutral vaccination is cost-effective even with list prices). No sensitivity analysis is available for negotiated prices.

The MSD model was assessed positively in terms of its structure, consistency, data used, analysis performed and interpretation of results. The main limitations are in (a) the existence of the conflict of interest, since the study is financed by the industry; (b) comparison strategies that do not include gender-neutral vaccination with vaccines other than 9-valent; (c) the sources of some data that do not come from Spain or are relatively old; (d) a too limited sensitivity analysis.

Cost-effectiveness model for Spain

The model adapted for this report assumed, for the base case, a vaccination coverage of 80% in girls and 70.16% in boys and it used the tender prices per dose: € 27.09 for 2 -valent; € 29.16 for 4-valent and € 45 for 9-valent. The two most effective strategies were compared: the ICER of gender-neutral vaccination with the 9-valent vaccine, compared to girls-only 9-valent vaccination, was estimated at € 34,040 / QALY, therefore, in the base case the gender-neutral vaccination would not be cost-effective. In terms of disease cases avoided, 20 years after the change in strategy, the gender-neutral immunization would prevent 207 cases of cervical cancer per year and 15,330 episodes of anogenital warts, compared to girls-only 4-valent vaccination.

The sensitivity analysis revealed that gender-neutral vaccination with the 9-valent vaccine becomes a cost-effective strategy when: (a) the protection of the vaccine against oropharyngeal and penile cancer is included (€ 21,353 / QALY); (b) a mixed schedule is used with one dose of the 2-valent vaccine and one of the 9-valent vaccine (€ 19,649 / QALY); (c) the price per dose falls at € 27.9 (€ 24,999 / QALY); (d) the discount rate for benefits drops to 1.5% (€ 23,994 / QALY).

Budget Impact Analysis

The cumulative five-year budget impact of vaccinating all 12-year-old adolescents, compared to only girls, would be estimated at a total of 82.7

million Euros with the 9-valent vaccine and 49.8 million Euros with the 2-valent vaccine, for the total of Spain, assuming the tender prices and the uptake rate in boys 70.16% and in girls 80%.

Organizational, ethical, social and / or legal aspects related to patients

Most of the ethical arguments found are favorable to the universalization of vaccination in terms of justice, equity and non-discrimination. The extension of vaccination coverage to men avoids inequalities, since not all people are in the same socio-economic situation or have practices within heteronormativity. The arguments against the vaccination of men refer to safety and are refuted by the evidence in this regard. No robust ethical arguments have been found against vaccination to the population as a whole, except for a temporary recommendation from WHO to suspend the implementation of gender-neutral vaccination programs due to a shortage of doses in the world market.

The general acceptability of the vaccine is positive, especially when recommended by the Ministry of Health, Consumption and Social Welfare. Knowledge about HPV and its vaccination for boys is low. More information about HPV, its transmission and consequences, as well as the effectiveness and safety of the vaccine is demanded. Informed consent prior to vaccination must include clear, relevant and updated information about the benefits and risks associated with the vaccine.

Research needs

More data on the efficacy and effectiveness of HPV vaccines are needed for the male population, as well as data on cross-protection, duration of protection, patterns of sexual transmission and efficacy of the single dose or the mixed schedule, among others. It is essential to establish an epidemiological surveillance that combines clinical data from different areas of the health system.

Conclusions

- The cost-effectiveness of gender-neutral vaccination against HPV has been evaluated in numerous economic studies. The conclusions are varied and depend on a number of factors, such as the price of the vaccine, vaccination coverage, the cost-effectiveness threshold of the country, the discount of benefits or the diseases included in the analysis. The manufacturer's (MSD) model adapted for Spain suggests that gender-neutral vaccination using the 9-valent vaccine could be cost-effective.

- The economic model carried out in this report estimated that the gender-neutral vaccination in Spain, using the 9-valent vaccine, offer more benefits than any other strategy, but in comparison with the girls-only vaccination it is not cost-effective in the conservative base case.
- This model shows that the gender-neutral HPV vaccination would be cost-effective in Spain, if the model includes the vaccine protection against additional cancers (oropharyngeal and penile) or if the vaccine price decreases. Also, a mixed schedule, using 9-valent and 2-valent vaccines, could be a cost-effective strategy, but more robust evidence on its effectiveness is needed.
- The annual budgetary impact of gender-neutral vaccination would be between 10 and 16 million Euros, depending on the vaccine used.
- Gender-neutral vaccination would comply with ethical considerations of justice, equity and non-discrimination. In some countries, good acceptability to gender-neutral vaccination has been observed, as well as its increase by improving knowledge about the disease and the vaccines.

Recommendations

According to the cost-effectiveness criterion in the base case, gender-neutral vaccination would not be a cost-effective strategy. However, the inclusion of protection against other types of cancer, as well as the decrease of the vaccine price, would make it a cost-effective option. In addition, there are arguments in favor regarding the ethical considerations of justice, equity and non-discrimination.

For all these reasons, it would be advisable to introduce the gender-neutral HPV vaccination strategy with a vaccination schedule of two doses at 12 years of age for both sexes in Spain, with the condition of revising its cost-effectiveness with new evidences on the effectiveness, costs or alternative schedules.

1. Introducción

1.1. Problema de salud y uso actual de la tecnología

El virus del papiloma humano (VPH), como agente de infección de transmisión sexual, se transmite a través de contactos sexuales, es decir, a través del contacto directo con la piel genital infectada, las membranas mucosas y los fluidos corporales. Más del 80% de las personas sexualmente activas contraerán una o más infecciones anogenitales por VPH durante su vida (1). La mayoría de las infecciones por VPH no causan síntomas y son transitorias, es decir, desaparecen espontáneamente en unos pocos años (2). Solo una pequeña parte de las personas infectadas (alrededor del 10%) desarrollarán una infección persistente de una duración de 6 meses o más (2). La prevalencia de la infección por VPH se estima alrededor del 10-15% entre las mujeres en países europeos y del 5-35% entre los hombres (3), siendo más alta en personas jóvenes y sexualmente activas. Además, está asociada con el número de parejas sexuales en ambos sexos.

Existen entre 30 y 40 genotipos de VPH que infectan el tracto anogenital y se dividen en dos grupos dependiendo de su potencial oncogénico: los genotipos de "bajo riesgo" que pueden causar verrugas genitales, y los genotipos de "alto riesgo" que pueden causar cáncer anogenital y de cabeza y cuello (4). Existen alrededor de 12 genotipos de alto riesgo, según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, concretamente los genotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59 (2,5). La co-infección con diferentes genotipos de VPH y las infecciones subsiguientes son comunes.

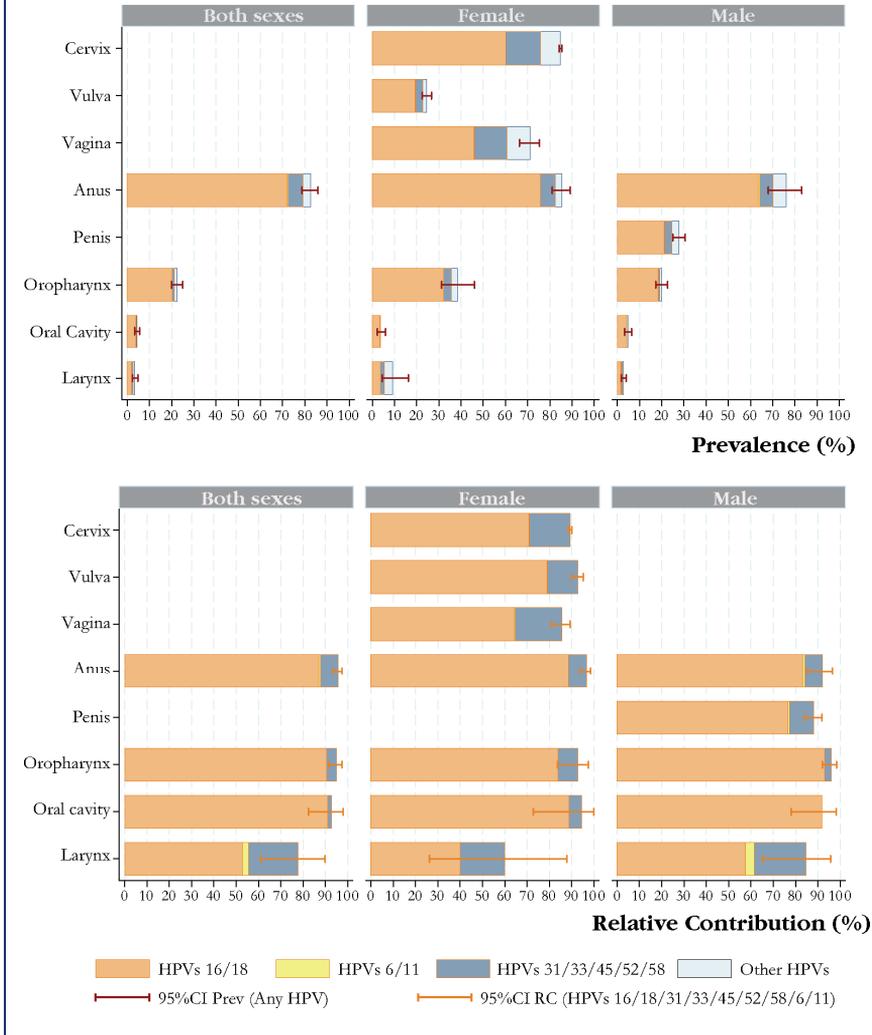
La infección persistente con VPH de alto riesgo puede conducir a lesiones precancerosas en el lugar de la infección en un pequeño porcentaje de personas, dependiendo del genotipo involucrado y de otros factores de riesgo de la persona infectada. Las lesiones precancerosas pueden aparecer en menos de 3 años después de la infección (6) y aunque la mayoría de ellas se curan espontáneamente en unos pocos años, una pequeña proporción puede progresar a cáncer, si no se trata (5,7). El período entre la infección y el desarrollo de cáncer suele durar 20 años o más (2). El VPH puede causar los siguientes cánceres en mujeres y hombres: cérvix (cuello uterino), vulva, vagina, pene, ano y orofaringe

(cabeza y cuello). Los genotipos de alto riesgo 16 y 18, que se incluyen en todas las vacunas frente al VPH, son los más involucrados en estos cánceres.

La infección por VPH de bajo riesgo, en particular por los genotipos 6 y 11, puede causar verrugas anogenitales, que ocurren en promedio de 6 a 12 meses después de la infección y, por lo tanto, son la primera y más común manifestación clínica de la infección por VPH. Los mismos tipos del VPH de bajo riesgo son mayormente responsables de una afección rara llamada papilomatosis respiratoria recurrente (PRR), o papilomatosis laríngea recurrente, que causa lesiones en el tracto respiratorio con riesgo de obstrucción de las vías respiratorias (8,9).

Si bien la mayor carga del VPH continúa predominando en las mujeres, hoy en día se reconoce una carga sustancial en los hombres. En esta población, el VPH es responsable de una proporción de cánceres anales, de cabeza y cuello y de pene, y también causa verrugas anogenitales. Los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) se ven más afectados por el VPH, lo que resulta en tasas más altas de cáncer de ano, pene y cabeza y cuello en este grupo (10,11). Un estudio reciente estimó la prevalencia del VPH en diferentes cánceres relacionados con los genotipos incluidos en las vacunas, analizando 18.247 muestras de 50 países (12). El VPH fue más prevalente en el cáncer cervical (84,8%), anal (82,6%) y vaginal (71%); con menor prevalencia en el cáncer de vulva (24,6%), pene (27%) y cabeza y cuello (22,4%). En la Figura 1 se puede observar la prevalencia y la contribución relativa de diferentes genotipos en los cánceres relacionados con VPH (12).

Figura 1. Prevalencia mundial del VPH y la contribución relativa en los cánceres relacionados con VPH. Fuente: De Sanjosé et al. 2018 (12)



1.2. Descripción de la tecnología

En 2019 están autorizadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) tres vacunas para la prevención de varias enfermedades relacionadas con el VPH. Estas vacunas no ofrecen protección contra todos los cánceres relacionados con el VPH, sino contra una serie de

genotipos de VPH patógenos específicos que se incluyen en cada vacuna.

| Tabla 1. Vacunas frente al VPH disponibles | | | |
|---|---|---|--|
| Nombre comercial | Cervarix | Gardasil | Gardasil 9 |
| Nombre técnico | Vacuna bivalente (2-valente) | Vacuna tetravalente (4-valente) | Vacuna nonavalente (9-valente) |
| Laboratorio | GlaxoSmithKline | MSD | MSD |
| Principio activo | Proteína L1 del VPH: - Tipo 16 (20 µg) - Tipo 18 (20 µg) | Proteína L1 del VPH: - Tipo 6 (20 µg) - Tipo 11 (40 µg) - Tipo 16 (40 µg) - Tipo 18 (20 µg) | Proteína L1 del VPH: - Tipo 6 (30 µg) - Tipo 11 (40 µg) - Tipo 16 (60 µg) - Tipo 18 (40 µg) - Tipo 31 (20 µg) - Tipo 33 (20 µg) - Tipo 45 (20 µg) - Tipo 52 (20 µg) - Tipo 58 (20 µg) |
| Indicación | Prevención de lesiones ano-genitales premalignas (cervicales, vulvares, vaginales y anales) y cáncer de cérvix y ano causados por determinados tipos oncogénicos del VPH. | Prevención de: - lesiones genitales precancerosas (cervicales, vulvares y vaginales), lesiones anales precancerosas, cáncer cervical y cáncer anal relacionados causalmente con ciertos tipos oncogénicos del VPH; - verrugas genitales (condiloma acuminata) relacionadas causalmente con tipos específicos del VPH. | Prevención de: - lesiones precancerosas y cánceres que afectan al cuello de útero, vulva, vagina y ano causados por los tipos del VPH de la vacuna. - verrugas genitales (condiloma acuminata) causados por tipos específicos del VPH. |

Las tres vacunas están autorizadas para la prevención del cáncer de cuello uterino, así como para la prevención de lesiones precancerosas de cuello uterino, vulva, vagina y ano (enfermedades relacionadas con VPH 16/18). Solo Gardasil y Gardasil 9 están indicados para prevenir las verrugas genitales. Las tres vacunas pueden administrarse en 2 dosis con al menos 5-6 meses de intervalo para edades entre 9 y 13-14 años y se recomienda un esquema de 3 dosis por encima de esa edad y en las personas inmunocomprometidas.

Gardasil y Cervarix se indicaron inicialmente solo para niñas, en 2006 y 2007, respectivamente. Gardasil ha sido autorizado para los varones

desde 2011 para prevenir las verrugas genitales y desde 2014 para prevenir los cánceres de ano. Cervarix ha sido autorizado en los hombres desde 2016 para la prevención de cánceres anales. Gardasil 9 fue aprobado directamente para ambos sexos y para prevenir el cáncer anal en su autorización inicial en 2015 (13–15). Ninguna de las vacunas está indicada para la prevención de los cánceres de pene y de cabeza y cuello y de la PRR, debido a la potencia insuficiente del análisis de los ensayos clínicos (16,17).

El estudio de De Sanjosé et al. (2018) anteriormente mencionado, estimó que la vacuna 9-valente, debido a los genotipos 31/33/45/52/58 adicionales, podría prevenir el 84,8% de los casos del cáncer cervical, 79% anal, 60,7% vaginal, 24,5% de pene, 22,8% vulvar y 21,3% de cabeza y cuello (12). Globalmente, la vacuna 9-valente podría reducir todos los casos de cánceres relacionados con VPH hasta al 50%, lo que cambiaría el objetivo principal del programa actual, que es la prevención del cáncer de cérvix.

Las vacunas frente al VPH protegen a las personas vacunadas, pero también pueden tener un efecto en las personas no vacunadas si el programa de vacunación alcanza un nivel de cobertura suficiente. Esto se denomina efecto indirecto o de rebaño (o protección comunitaria) y se debe a la disminución de la infección por VPH entre las personas vacunadas y, por lo tanto, a una menor transmisión del VPH a sus contactos, incluidos aquellos que no están vacunados (18).

1.3. Situación actual

En 2020, el 77% de los países europeos (33 de 43) han introducido la vacuna frente al VPH en su programa nacional (en el caso de la Unión Europea es el 89% - 24 de 27 países). De estos 33 países, el 58% vacuna solamente a niñas y el 42% a todos los preadolescentes. La cobertura varía considerablemente entre países; mientras que en países como España, Noruega o Hungría está por encima del 70%, en otros países como Alemania o Francia está alrededor del 50%. Dinamarca e Irlanda sufrieron un descenso dramático de la cobertura del 80% al 25%, con parcial recuperación como consecuencia de las campañas de promoción posteriores (19).

Según ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), en 2018 el 22% de los países de la UE habían expandido o estaban a punto de expandir la estrategia de vacunación a los niños de la misma edad, concretamente Austria, Croacia, República Checa, Dinamarca, Alemania, Italia, Liechtenstein, Noruega y el Reino Unido (19). A estos

países se les sumó en 2019 Irlanda, Finlandia, Bélgica y Estonia, Francia y Holanda. Fuera de la UE la vacunación universal frente al VPH está recomendada en países como EE.UU., Canadá, Australia, Israel, Nueva Zelanda, Argentina y Suiza (20).

En España, la recomendación de la vacunación de las niñas frente al VPH fue aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en octubre de 2007. La cobertura global de la vacunación frente a VPH en niñas en 2018 fue del 84,9% para la primera dosis y 72,8% para la segunda dosis (21). Además, se recomienda la captación y vacunación de adolescentes y jóvenes no vacunadas con anterioridad, hasta los 18 años de edad.

La recomendación oficial también incluye la vacunación de personas infectadas por VIH hasta los 26 años, los HSH, personas en situación de prostitución hasta los 26 años, mujeres trasplantadas de órgano sólido o progenitores hematopoyéticos hasta los 26 años, mujeres con tratamiento escisional de cérvix sin límite de edad y personas con el síndrome WHIM (vacuna que cubra tipos 6 y 11) (21). La vacunación de adolescentes varones no está actualmente incluida en el calendario vacunal de España.

1.4. Justificación

Desde la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación del Ministerio de Sanidad se solicita una investigación sobre el coste-efectividad y el impacto presupuestario de una ampliación de la población vacunada a varones. Los principales motivos de esta solicitud serían la evidencia cada vez mayor de que la vacuna previene otros tipos de cánceres no cervicales, que afectan tanto a hombres como a mujeres y que la vacunación es eficaz en la prevención de estos otros cánceres relacionados con el VPH, y además la posible desigualdad entre mujeres y hombres en la situación actual en España.

Este informe de evaluación se realiza a petición de la Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública del Ministerio de Sanidad.

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

Determinar el coste-efectividad e impacto presupuestario de la vacunación universal frente al VPH en adolescentes varones en España.

2.2. Objetivos específicos:

- Determinar el coste-efectividad de la estrategia de vacunación universal de adolescentes (niños y niñas) frente al VPH en comparación con la estrategia de vacunar solo a niñas en España.
- Estimar el impacto presupuestario para el SNS que supondría la ampliación de la estrategia de vacunación frente al VPH a los adolescentes varones, comparando el escenario actual con varios escenarios hipotéticos que incluyan a los adolescentes varones en la estrategia de la vacunación.
- Identificar y analizar las consideraciones éticas, de pacientes, sociales, legales y organizacionales relacionadas con la tecnología e identificar necesidades de investigación.

2.3. Preguntas de investigación

Coste-efectividad:

- ¿Es más coste-efectivo vacunar a todos los adolescentes o solamente a las niñas?
- ¿Qué impacto sobre el coste-efectividad de la vacunación universal tienen los parámetros claves, como el precio de la vacuna o la cobertura en niñas?

Impacto presupuestario:

- ¿Cuál sería el impacto presupuestario de la vacunación universal para el SNS con diferentes precios y coberturas de la vacuna?

Aspectos éticos, sociales, legales y organizacionales:

- ¿La no introducción de la vacunación frente al VPH en varones daría lugar a nuevos problemas éticos, sociales, legales u organizativos?

3. Metodología

La realización del presente informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) ha sido guiada por el manual metodológico (HTA Core Model ® version 3.0) de la colaboración EUnetHTA (European Network for Health Technology Assessment) (22).

Se ha tenido en cuenta asimismo la herramienta de EUnetHTA para la adaptación de informes de ETS. EUnetHTA (EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit & Glossary) (23). Dicha herramienta contiene una serie de preguntas que permiten evaluar la relevancia, fiabilidad y transferibilidad a nuestro ámbito del informe. Consiste en dos módulos, uno genérico (Speedy sifting) y uno específico (Main toolkit). El módulo genérico permite al evaluador discernir si un determinado informe es lo suficientemente relevante como para ser adaptado, mientras que el específico permite hacer una evaluación en mayor profundidad de cada uno de los cinco dominios o secciones que pueden establecerse en un informe de ETS: uso y desarrollo de la tecnología, seguridad, efectividad, evaluación económica y aspectos organizativos.

Se ha realizado una búsqueda de evaluaciones o revisiones recientes por si pudieran ser utilizadas para responder a nuestras preguntas de investigación. Se ha realizado una búsqueda en la base de datos europea EUnetHTA POP Database (24) y en la base de datos de ETS internacional (INAHTA). Esta búsqueda nos permitió identificar dos informes de ETS recientes que evaluaban el coste-efectividad de la vacuna frente al VPH en varones: 1) el informe publicado en enero de 2019 por la agencia de ETS belga KCE (25) y 2) el informe publicado en diciembre de 2018 por la agencia de ETS irlandesa HIQA (26).

La herramienta de adaptación de EUnetHTA nos permitió evaluar la relevancia, fiabilidad y transferibilidad de estos informes de cara a su utilización en nuestro contexto. Tras la evaluación detallada de los dos informes identificados, solamente el de la agencia irlandesa HIQA (26) se consideró relevante, fiable y transferible (ver Anexo 1). Todos los detalles del proceso de actualización y adaptación al contexto local se pueden ver en el Anexo 2.

3.1. Resumen de efectividad y seguridad

La revisión de la efectividad y seguridad de la vacuna frente al VPH en varones no está entre los objetivos de este informe. La evidencia sobre

efectividad y seguridad se ha obtenido de la revisión sistemática de HIQA una vez se ha comprobado la relevancia, fiabilidad y transferibilidad de sus resultados, además de su grado de actualidad. En este informe se presenta un resumen de los resultados de eficacia relevantes, en cuanto a los efectos de la vacunación de varones y de seguridad de la vacuna, que han sido considerados para la posterior valoración crítica de los estudios de coste-efectividad (26). Los resultados se complementan con los hallazgos de la guía del ECDC (27).

3.2. Revisión sistemática de coste-efectividad

3.2.1. Criterios de selección

Para actualizar la revisión sistemática realizada por la agencia HIQA, se utilizaron los mismos criterios de selección de evaluaciones económicas.

Tipo de estudios

Evaluaciones económicas completas, es decir, estudios en los que se comparan costes y beneficios, y que fueran transferibles al contexto español. Se excluyeron estudios de carga de la enfermedad.

Los estudios fueron seleccionados si evaluaron la introducción de:

- Un programa de vacunación frente al VPH universal en comparación con un programa solamente para niñas;
- Un programa de vacunación frente al VPH universal en comparación con la no vacunación;
- Un programa de vacunación frente al VPH en varones en comparación con la no vacunación.

Población

Niños y niñas a partir de 9 años de edad. Se excluyeron estudios enfocados a subgrupos específicos, como por ejemplo niños inmunodeprimidos, hombres que tienen sexo con hombres (HSH) o afectados por VIH.

Intervención y comparador

La intervención consiste en 2 o 3 dosis de vacuna frente al VPH, 2-valente, 4-valente o 9-valente. Como comparadores se admitieron tanto la vacunación frente al VPH en niñas, como la no vacunación.

Tipo de medidas de resultados

Se consideraron los resultados de costes y los resultados en salud de cada alternativa en comparación y las ratios de coste-efectividad incremental (RCEI). Esta razón se define como la diferencia de los costes medios entre dos alternativas dividida por la diferencia de la efectividad media de cada alternativa. Se considera que una estrategia es coste-efectiva frente a otra si la RCEI obtenida es inferior al valor de disponibilidad a pagar que haya establecido el financiador por cada unidad de AVAC ganado. Este valor denominado umbral de coste-efectividad se estima en España entre 20.000 y 25.000 €/AVAC (28).

3.2.2. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección

Las fuentes de información fueron las bases de datos electrónicas Medline, EMBASE y WOS consultadas en abril 2019. Se replicó la estrategia de búsqueda del informe de HIQA. En el Anexo 3 del presente informe se muestra la estrategia de búsqueda empleada para cada una de las bases de datos consultadas. La búsqueda de estudios publicados se complementó con el examen manual de los listados de bibliografía de las RS encontradas.

Las referencias bibliográficas obtenidas en cada base de datos se importaron a un archivo del programa Reference Manager Edition Versión 10© (Thomson Scientific, EE.UU.), para la eliminación de referencias duplicadas. Posteriormente, dicho archivo se exportó a una hoja de Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation) donde se pudo completar la eliminación de referencias duplicadas y se realizó a continuación la selección de estudios.

Dos revisores evaluaron de forma paralela e independiente los títulos, los resúmenes y las palabras clave de todos los estudios identificados como potencialmente relevantes y publicados a partir del año 2017.

Se obtuvo el artículo completo de todos aquellos estudios que parecían cumplir con los criterios de selección o en aquellos casos en los que no había información suficiente para tomar una decisión clara.

Los artículos fueron leídos exhaustivamente y a texto completo por dos revisores de forma independiente. Una vez finalizada esta lectura, se procedió a la puesta en común de resultados para determinar qué estudios eran finalmente incluidos en la presente revisión. En caso de duda y/o desacuerdo entre ambos revisores, se resolvió tras discusión y

cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

3.2.3. Evaluación crítica de la calidad metodológica

La revisión de la calidad metodológica de los estudios incluidos fue realizada de forma independiente por dos revisores. En caso de desacuerdo entre ambos se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

La relevancia y transferibilidad de las evaluaciones económicas al contexto español fue evaluada con la herramienta de ISPOR-AMCP-NPC (29) para valoración de relevancia y credibilidad de estudios de modelización.

Para evaluar la calidad metodológica se utilizó el mismo método de evaluación empleado en el informe de HIQA, que fue una combinación pragmática de la herramienta de Philips (30) y del grupo ISPOR para evaluar la relevancia y credibilidad de los estudios de modelización (29).

El modelo adaptado para España (31) fue detalladamente evaluado con las dos herramientas de Philips (30) y del grupo ISPOR (29) y se elaboró una valoración crítica siguiendo los apartados del cuestionario de Philips.

3.2.4. Extracción y síntesis de datos

La extracción de datos de los estudios incluidos fue realizada por un revisor y comprobada por un segundo revisor. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

Los datos a extraer fueron los relacionados con la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, financiación, etc.), con el diseño y metodología y con los resultados del estudio (costes y ratio coste-efectividad incremental en el caso de las evaluaciones económicas, etc.). Estos datos fueron recogidos en hojas electrónicas en formato Excel (Microsoft) diseñadas ad hoc.

La información recopilada fue resumida a través de una síntesis narrativa con tabulación y resúmenes gráficos de resultados de los estudios incluidos. Se realizaron síntesis por subgrupos según varios criterios.

3.3. Análisis de impacto presupuestario

Se realizó un análisis de impacto presupuestario para informar del coste que supondría la implementación de la estrategia de vacunación universal de adolescentes (niños y niñas) frente al VPH, en el SNS, en comparación con la estrategia de vacunar solo a niñas. Se consideró la estrategia de vacunación con dos dosis a los 12 años de edad y parámetros clave utilizados en el modelo de este informe (precio, cobertura vacunal).

El análisis de impacto presupuestario se realizó a cinco años, calculando los costes totales y los costes incrementales de la estrategia de vacunación universal y la vacunación solo a niñas, utilizando los precios negociados. Para ello se tuvo en cuenta el tamaño de la población en función de la edad de vacunación (12 años). En este análisis no se aplicó descuento a los costes ni se tuvieron en cuenta posibles ahorros por casos evitados debido al marco temporal en el que dichos efectos tienen lugar. Calculamos los costes para el conjunto de la población en España, así como para cada comunidad autónoma (CC.AA.) por separado.

Se emplearon las proyecciones de población de 12 años de edad en cada CC.AA. de acuerdo con los datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) (32). Se empleó una tasa de cobertura en niñas del 80% y se asumió una tasa de cobertura en varones del 70,16%, según los supuestos empleados en el modelo económico. Además, se presenta un análisis de sensibilidad considerando un amplio rango en el precio de la vacuna empleada, incluido el precio negociado a nivel autonómico, y para diferentes valores de cobertura vacunal en varones.

3.4. Análisis de aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes

Para la evaluación de los aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes relativos a la tecnología, se ha adaptado el marco evaluativo del Core Model 3.0. de EUnetHTA (22) así como los criterios establecidos por la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud. Se ha realizado una búsqueda sistemática y una revisión narrativa de la literatura encontrada. Para ello se desarrolló un protocolo detallado que describe las siguientes etapas del proceso: 1) definición del alcance de

revisión, 2) descripción de los criterios de selección de los estudios de la revisión, 3) fuentes de información y estrategia de búsqueda de los estudios, 4) extracción, análisis y síntesis de datos.

3.4.1. Alcance de la revisión

El alcance de la evaluación partió de la misma población, intervención y comparación mencionadas anteriormente y exploró las categorías y dominios establecidos en el Core Model 3.0 de EUnetHTA sobre aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales (Core Model). Los aspectos éticos recogen los relacionados con valores, moral, cultura y autonomía del paciente, balance de riesgos y beneficios, derechos humanos y dignidad. Los aspectos sociales y relacionados con los pacientes buscan recoger el impacto en la salud, la perspectiva de pacientes y cuidadores, las experiencias de la enfermedad/condición y del uso de la tecnología, las preferencias y medidas de resultado importantes para los pacientes, el auto-manejo del problema de salud, las necesidades de información y apoyo de los pacientes y la aceptabilidad de la tecnología. Los aspectos legales recogen las leyes, normas, protección de datos y regulación de mercado relacionados con la tecnología a evaluar. Los aspectos organizacionales analizan cómo impacta la tecnología en el proceso o flujo de trabajo, la planificación o implementación, las necesidades informativas y formativas, así como en la aceptabilidad por parte de los profesionales del sistema sanitario.

3.4.2. Criterios de selección de estudios

Se incluyeron estudios experimentales y cuasi-experimentales, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y narrativas que cubriesen aspectos éticos, organizativos, sociales y de pacientes, opiniones y editoriales referentes a la población, intervención y comparación mencionadas. Se excluyeron las cartas al editor, resúmenes de congresos, estudios en animales o estudios in vitro. Se incluyeron documentos en español e inglés y se excluyeron otros idiomas.

3.4.3. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección de estudios

Se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas hasta abril de 2019: MEDLINE, EMBASE y WOS. En el Anexo 4, se muestra la estrategia

de búsqueda de MEDLINE. Para la búsqueda bibliográfica no se aplicaron restricciones por idioma ni por fechas.

La selección de los estudios se realizó a partir de los títulos y resúmenes recuperados en las bases de datos según los criterios de selección antes citados. El proceso de selección de los estudios se realizó por un revisor. Las dudas se resolvieron en discusión con otros autores del informe.

Los artículos seleccionados como relevantes fueron analizados a texto completo repartiéndose entre dos revisores que los clasificaron en incluidos o excluidos según los criterios mencionados.

3.4.4. Extracción y síntesis de los datos

La extracción de datos de los estudios incluidos se llevó a cabo por dos revisores. Los datos a extraer fueron los relativos a la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, etc.), metodología (diseño, características de las intervenciones, características de los pacientes) y resultados relevantes para este informe basado en las categorías y dominios del CoreModel 3.0. Estos datos fueron recogidos en hojas electrónicas diseñadas ad hoc. Se evaluaron las limitaciones metodológicas con los instrumentos mencionados por la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias (33). No se valoraron con instrumentos las revisiones narrativas, las encuestas, ni los documentos basados en opinión de expertos.

Se realizó una síntesis narrativa teniendo en cuenta criterios de relevancia, coherencia y la triangulación de los resultados. La relevancia evalúa hasta qué punto el conjunto de las evidencias y argumentos analizados que apoyan un resultado de la revisión es aplicable al contexto específico de aplicación, teniendo en cuenta la población, el fenómeno de interés y el entorno organizativo y social. La coherencia analizó la medida en la que los hallazgos estaban basados en los estudios analizados y proporciona una explicación razonable a los patrones encontrados en estos datos.

3.5. Participación de pacientes, sociedades científicas e industria

3.5.1. Participación de los pacientes

La implicación de personas a las que se dirige la intervención a evaluar se planteó desde el inicio del proceso de evaluación con el objetivo de que pudieran realizar aportaciones sobre los aspectos relevantes para ellas. Se hizo una llamada a la participación a las grandes federaciones que reúnen a la mayoría de las asociaciones de pacientes, Plataforma de Pacientes y Foro Español de Pacientes. Además, se contactó a asociaciones relacionadas directamente con las intervenciones a evaluar.

La Asociación de Afectadas por la Vacuna del Papiloma respondió a nuestra solicitud y designó a una representante que fue incluida como experta colaboradora en el equipo de trabajo.

3.5.2. Participación de las sociedades científicas

Complementariamente, se difundió el propósito de realizar este informe entre las sociedades científicas cuya actividad profesional tuviera relación con las intervenciones a evaluar y a través de la Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas. Se buscó a expertos en la tecnología o patología asociada, que contaran con publicaciones científicas indexadas, para invitarles a participar en la elaboración del informe. Tanto los profesionales propuestos por las sociedades científicas como los que disponían de trayectoria científica en el área, fueron invitados a revisar el protocolo, a aportar información adicional, a participar en el procedimiento de identificación de necesidades de investigación; además de revisar la versión previa a su publicación.

Se contactó directamente con las siguientes sociedades científicas: Asociación Española de Pediatría – Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP), Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH), Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), Sociedad Española de Virología, Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Information Centre on HPV and Cancer - Institut Català d'Oncologia (ICO/IARC), Sociedad Científica Española de Enfermería (SCELE) y Asociación de Economía de la Salud (AES). Las sociedades CAV-AEP, SEIP, ICO/IARC, SEMG y SCELE respondieron afirmativamente a nuestra solicitud. AES mostró interés por el informe e hizo difusión entre sus

socios a la espera de que alguno mostrara interés, aunque finalmente ningún experto actuó como representante de la AES en este informe.

Adicionalmente, mediante una revisión informal de publicaciones científicas indexadas relacionadas con el tema, se buscó a expertos en el problema de salud y/o la tecnología a evaluar en nuestro país, para invitarles a participar en la elaboración del informe.

Tanto los profesionales propuestos por las distintas sociedades científicas como los localizados con trayectoria científica en el área fueron invitados a revisar el protocolo, a aportar información adicional, a clasificar la importancia de las medidas de resultado, a participar en el procedimiento de identificación de necesidades de investigación y, finalmente, a revisar el informe antes de su publicación.

3.5.3. Participación de la industria

La comunicación de la realización de este informe también se difundió a la industria – los fabricantes de las vacunas disponibles, GSK y MSD. En los estadios iniciales del proceso evaluativo, las empresas pudieron realizar una comprobación de datos del protocolo y aportar información adicional de interés. Posteriormente, pudieron realizar la revisión externa del informe final y efectuar alegaciones al mismo. Las alegaciones presentadas junto a la respuesta por parte de los autores del informe se pueden consultar en el Anexo 5.

3.6. Revisión externa

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de reconocidos expertos en el tema para asegurar su calidad, precisión y validez. A los revisores se les solicitó que aportaran todos aquellos cambios o modificaciones que consideraran oportunos, debiendo estar sustentados en evidencia científica y acompañados de la bibliografía correspondiente. Los comentarios recibidos fueron valorados por los autores del informe y estas valoraciones fueron remitidas a los revisores con las debidas justificaciones.

3.7. Necesidades de investigación

Con el objetivo de identificar las necesidades de investigación relacionadas con la vacunación frente al VPH de adolescentes varones se

partió de los resultados obtenidos de la revisión sistemática sobre el coste-efectividad y aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales. Esta información se complementó con la consulta a varias fuentes de información: base de datos COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials), base de datos ICHOM Standard Sets y otras fuentes bibliográficas; con el fin de identificar aquellos aspectos de mayor preocupación desde la perspectiva de los agentes implicados (pacientes, familiares, profesionales sanitarios, metodólogos, etc.).

4. Resultados

4.1. Resumen de la efectividad y seguridad

4.1.1. Eficacia de la vacunación en varones

El problema inherente es que no hay datos de resultados clínicos directos de ensayos clínicos para demostrar la eficacia clínica de una vacuna frente el VPH de dos dosis en adolescentes varones. Esto se debe a las limitaciones éticas y legales en la realización de tales ensayos en (pre)adolescentes. Para demostrar la eficacia clínica, el primer paso es establecer evidencia de eficacia en adultos. Los ensayos iniciales de la vacuna se relacionan con un programa de tres dosis de la vacuna 4-valente en mujeres adultas. A partir de estos resultados se estableció la eficacia de la vacuna 4-valente en hombres.

Posteriormente, las vacunas han sido autorizadas por agencias reguladoras, tras evaluación de estudios de comparación (*bridging studies*) de los datos de inmunogenicidad para respaldar la extrapolación de datos sobre la eficacia de las cohortes de adultos a las cohortes de adolescentes.

Para los resultados clínicos de los ensayos controlados aleatorizados (ECA) sobre la eficacia de la vacuna frente el VPH, el enfoque se centró en las poblaciones sin VPH, para proporcionar una aproximación de los/las pre-adolescentes, que aún no son sexualmente activos.

Los puntos clave en relación a la eficacia/efectividad de la vacuna frente el VPH en hombres son los siguientes:

- Se ha demostrado que la vacuna 4-valente es efectiva para prevenir infecciones persistentes relacionadas con el VPH 6, 11, 16 o 18 en varones adultos de 16 a 26 años. La vacuna también es efectiva para prevenir lesiones genitales externas y verrugas anogenitales a los tres años; pero dadas las bajas tasas de eventos observados, parece que no hay evidencia concluyente sobre las lesiones intraepiteliales de pene, perineales y perianales (NIP) a los tres años (no se observaron eventos de cáncer de pene, perianal o perineal en la intervención del grupo placebo a los tres años). No hubo resultados clínicos disponibles para la infección o enfermedad relacionada con el VPH de ano o cabeza y cuello.

- No hay evidencia directa de la eficacia clínica de la vacuna 2-valente y la 9-valente frente a las infecciones y enfermedades relacionadas con el VPH en varones.
- Para los estudios de comparación de inmunogenicidad (*immunobridging studies*) que compararon la vacuna 9-valente y 4-valentes en hombres de 16 - 26 años y mujeres de 9 - 15 años, hubo tasas de GMT no inferiores y tasas de seroconversión comparables para los cuatro subtipos de VPH comunes a ambas vacunas (6, 11, 16 y 18). Los datos de inmunogenicidad muestran una respuesta inmune más fuerte de la vacuna 9-valente en comparación con la vacuna 4-valente contra los serotipos adicionales 31, 33, 45, 52 y 58 contenidos en la vacuna 9-valente.
- Las vacunas 2-valente y 4-valente han mostrado unas ratios de seroconversión altas y una inmunogenicidad no inferior en varones adolescentes (9-15 años) en comparación con mujeres de la misma edad.
- Todas las vacunas (2-valente, 4-valente y 9-valente) tendieron a inducir tasas de GMT más altas en varones adolescentes (9-15 años) que en las mujeres (16-26 años). Las GMT parecen favorecer a las mujeres con el tiempo, aunque las de los hombres continúan superando el umbral de no inferioridad.
- Los estudios de *immunobridging* enfatizan respuestas inmunes superiores o no inferiores para programas de dos dosis versus tres dosis para todas las poblaciones a los siete meses.

A continuación, se ofrecen resultados detallados de la eficacia clínica de la vacuna 4-valente en varones (véase Tabla 2).

Infección persistente

Un estudio informó del efecto de la vacuna 4-valente sobre la infección persistente en los hombres después de 2,9 años (16). Se informa sobre las infecciones de más de seis meses en una población de hombres de 16-26 años inicialmente no infectados, y se presenta en relación con los tipos de VPH incluidos en la vacuna. La calidad de la evidencia de este resultado se evalúa como "moderada".

La estimación del efecto para este resultado mostró una reducción del 67% en el riesgo de infección persistente en el grupo vacunado en comparación con el grupo control (RR: 0,33; IC del 95%: 0,25 a 0,44).

Lesiones genitales externas

Dos estudios procedentes de un ensayo clínico (NCT00090285) compararon la vacuna 4-valente con placebo en 4.065 hombres de 16 a 26 años. El ensayo informó sobre el resultado de las lesiones genitales externas, que es una combinación de verrugas anogenitales, NIP1, NIP2 y NIP3 además del cáncer de pene, perianal y perineal (16,17).

También se informa para las lesiones genitales externas después de 2,9 y 2,5 años respectivamente, y se presenta en relación con los tipos de VPH incluidos en la vacuna y con cualquier tipo de VPH. La calidad de la evidencia de este resultado se evalúa como "moderada". Los estudios encontraron menos hombres con lesiones genitales externas en el grupo vacunado, en comparación con el grupo de control.

La estimación del efecto mostró una reducción del 91% y del 75% en el riesgo de lesiones genitales externas relacionadas con el VPH 6, 11, 16 o 18 en el grupo de la vacuna en comparación con el grupo de control tanto para la población no expuesta a VPH (RR: 0,09; IC del 95%: 0,03 a 0,30) como para la población no expuesta a tipos relevantes (RR: 0,25; IC del 95%: 0,14 a 0,46). Para las lesiones relacionadas con cualquier tipo de VPH en la población no expuesta existe una reducción del 81% en el riesgo para el grupo de la vacuna en comparación con el grupo de control (RR: 0,19; IC del 95%: 0,08 a 0,42).

En relación con los 10 tipos de VPH no incluidos en la vacuna 4-valente (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 o 59), la estimación del efecto de este resultado mostró una reducción del 67% en el riesgo de lesiones genitales externas en el grupo de la vacuna en comparación con el grupo de control para la población sin VPH (RR: 0,33; IC del 95%: 0,07 a 1,64). El estudio encontró menos hombres con lesiones genitales externas en el grupo vacunado, en comparación con el grupo de control, aunque el estudio informó de bajas tasas de eventos y el amplio intervalo de confianza (IC) cruzó la línea de no efecto.

Verrugas anogenitales (condiloma acuminado)

Dos estudios informaron del efecto de la vacuna 4-valente sobre las verrugas anogenitales en los hombres después de 2,9 y 2,5 años, respectivamente (16,17). La calidad de la evidencia de este resultado se evalúa como "moderada". Los estudios encontraron menos varones con verrugas anogenitales en el grupo de la vacuna en comparación con el grupo de control para cada población por intención de tratar: no expuestos a los tipos de la vacuna y no expuestos a 14 tipos de VPH al inicio del estudio.

La estimación del efecto mostró una reducción del 79% en el riesgo de verrugas anogenitales relacionadas con el VPH 6, 11, 16 o 18 en el grupo de la vacuna en comparación con el grupo de control para la población no expuesta (RR: 0,21; IC del 95 %: 0,11 a 0,41). Para todas las verrugas anogenitales relacionadas con el VPH en la población no expuesta, hay una reducción del 85% del riesgo para el grupo de la vacuna en comparación con el grupo de control (RR: 0,15; IC del 95%: 0,06 a 0,39).

Neoplasia intraepitelial de pene, perianal o perineal (NIP)

Dos estudios informaron del efecto de la vacuna 4-valente en la NIP en varones después de 2,9 y 2,5 años, respectivamente (16,17). Dado que todos los resultados muestran tasas bajas de eventos e IC amplios que cruzan la línea de no efecto, la certeza de la evidencia de este resultado se evalúa como "baja".

La estimación del efecto para este resultado mostró una reducción del 34% en el riesgo de NIP 1 relacionado con el VPH 6, 11, 16 o 18 en el grupo de la vacuna en comparación con el grupo de control para la población no expuesta inicialmente (RR: 0,66; IC 95%: 0,11 a 3,97). Para todas las NIP 1+ en la población no expuesta, hay una reducción del 50% en el riesgo para el grupo de la vacuna en comparación con el grupo de control (RR: 0,50; IC del 95%: 0,09 a 2,71).

No hubo diferencias significativas en los casos de NIP 2 o 3 entre la vacuna y el grupo placebo en la población no expuesta (RR = 1,20; IC 95%: 0,18 a 21,97). Sin embargo, para todas las NIP 2 o más, relacionadas con VPH en la población no expuesta, hay una reducción del 80% en el riesgo para el grupo de la vacuna en comparación con el grupo de control (RR: 0,20; IC del 95%: 0,01 a 4,15).

En resumen, para cualquiera NIP de grado 1 y grado 2+, en la población no expuesta, hubo evidencia de una reducción del 50% y del 80% en los eventos. A pesar de este efecto considerable, se observaron muy pocos casos de NIP en todas las poblaciones. Los amplios intervalos de confianza alrededor de las estimaciones del efecto, que incluyen beneficios potenciales para la intervención y el control, junto con el no efecto, hicieron que los resultados no fueran concluyentes.

Cáncer de pene, perianal o perineal

Un estudio informó del efecto de la vacuna 4-valente sobre el cáncer de pene, perianal o perineal en hombres después de 2,9 años (16), sin notificar ningún caso ni en el grupo de la vacuna ni en el grupo de placebo. El efecto relativo no fue estimable, por lo que el resultado no es concluyente.

Infección persistente y lesiones genitales externas: comparación entre géneros

Un estudio informó del efecto de la vacuna 4-valente sobre la infección persistente y las lesiones genitales externas en hombres en comparación con las mujeres en un periodo de 42 a 120 meses (34). Los resultados se obtuvieron en una población de niños y niñas de 9 a 15 años, y se presentaron en relación con los 10 tipos de VPH no incluidos en la vacuna (VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 o 59). La calidad de la evidencia de estos resultados se ha evaluado de "muy baja" a "baja".

La estimación del efecto para el riesgo de infección persistente mostró una reducción del 59% para VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 o 59 en los hombres vacunados, en comparación con las mujeres vacunadas (RR: 0,41; IC 95%: 0,28 a 0,60).

La estimación del efecto para lesiones genitales externas mostró una reducción del 78% en el riesgo para VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 o 59 en los hombres vacunados en comparación con las mujeres vacunadas (RR: 0,22; IC del 95%: 0,01 a 4,52). Sin embargo, el resultado observado para las lesiones genitales externas fue muy incierto debido a las tasas de eventos extremadamente bajas en los participantes (1 por 1.000 en comparación con 3 por 1.000), y al amplio IC, que cruzó la línea de no efecto.

Tabla 2. Resumen de la eficacia de la vacuna frente al VPH en varones (adopción del informe HIQA)

| Vacuna evaluada | Comparrador | Estudios (ref) | N | Calidad Evidencia GRADE | Medida de resultado | Seguimiento | Población | Efecto absoluto (IC 95%) | Efecto relativo (IC 95%) |
|-----------------|-------------|----------------|------|-------------------------|---|-------------|---|--|--------------------------|
| 4-valente | Placebo | 1 ECA (16) | 3333 | Moderada +++ | Infección persistente VPH 6/11/16 o 18. | 2,9 años | Hombres 16-26 años no expuestos (naive) | Placebo: 105 por 1000 Vacuna: 35 por 1000 (26-46) | RR 0,33 (0,25; 0,44) |
| 4-valente | Placebo | 1 ECA (16) | 3545 | Moderada +++ | Lesiones genitales externas asociadas a VPH 06/11/16/18 | 2,9 años | Hombres 16-26 años no expuestos (naive) | Placebo: 29/1000 Vacuna: 7/1000 (4-14) | RR 0,25 (0,14; 0,46) |
| 4-valente | Placebo | 1 ECA (17) | 2545 | Moderada +++ | Lesiones genitales externas asociadas a VPH 06/11/16 o 18 | 2,5 años | Hombres 16-26 años no expuestos (naive) | Placebo: 25/1000 Vacuna: 2/1000 (1-8) | RR 0,09 (0,03; 0,30) |
| 4-valente | Placebo | 1 ECA (17) | 2545 | Moderada +++ | Lesiones genitales externas asociadas a cualquier VPH | 2,5 años | Hombres 16-26 años no expuestos (naive) | Placebo: 29/1000 Vacuna: 6/1000 (2-12) | RR 0,19 (0,08; 0,42) |
| 4-valente | Placebo | 1 ECA (16) | 3545 | Moderada +++ | Verrugas anogenitales | 2,9 años | Hombres 16-26 años no expuestos (naive) | Placebo: 27/1000 Vacuna: 6/1000 (3-11) | RR 0,21 (0,11; 0,41) |

Tabla 2. Resumen de la eficacia de la vacuna frente al VPH en varones (adopción del informe HIQA)

| Vacuna evaluada | Compá-rador | Estudios (ref) | N | Calidad Evidencia GRADE | Medida de resultado | Segui-miento | Población | Efecto absoluto (IC 95%) | Efecto relativo (IC 95%) |
|-----------------|-------------|----------------|------|-------------------------|--|--------------|---|---|--------------------------|
| 4-valente | Placebo | 1 ECA (17) | 2545 | Moderada +++ | Verrugas anogenitales | 2,5 años | Hombres 16-26 años no expuestos (naive) | Placebo: 26/1000 Vacuna: 4/1000 (2-10) | RR 0,15 (0,06; 0,39) |
| 4-valente | Placebo | 1 ECA (16) | 3545 | Baja++ | NIP Grado 1 asociadas a VPH 06/11/16 o 18 | 2,9 años | Hombres 16-26 años no expuestos (naive) | Placebo: 2/1000 Vacuna: 1/1000 (0-7) | RR 0,66 (0,11; 3,97) |
| 4-valente | Placebo | 1 ECA (17) | 2545 | Baja++ | NIP Grado 1 o peor asociadas a cualquier VPH | 2,5 años | Hombres 16-26 años no expuestos (naive) | Placebo: 3/1000 Vacuna: 2/1000 (0-9) | RR 0,5 (0,09; 2,71) |
| 4-valente | Placebo | 1 ECA (16) | 3545 | Baja++ | NIP Grado 2-3 asociadas a VPH 06/11/16 o 18 | 2,9 años | Hombres 16-26 años no expuestos (naive) | Placebo: 1/1000 Vacuna: 1/1000 (0-12) | RR 1,99 (0,18; 21,97) |
| 4-valente | Placebo | 1 ECA (17) | 2545 | Baja++ | NIP Grado 2 o más asociadas a cualquier VPH | 2,5 años | Hombres 16-26 años no expuestos (naive) | Placebo: 2/1000 Vacuna: 0/1000 (0-7) | RR 0,20 (0,01; 4,15) |

Tabla 2. Resumen de la eficacia de la vacuna frente al VPH en varones (adopción del informe HIQA)

| Vacuna evaluada | Compador | Estudios (ref) | N | Calidad Evidencia GRADE | Medida de resultado | Seguimiento | Población | Efecto absoluto (IC 95%) | Efecto relativo (IC 95%) |
|-----------------|-----------------|----------------|------|-------------------------|---|-------------|---|---|--------------------------|
| 4-valente | Placebo | 1 ECA (16) | 3545 | Baja++ | Todas las lesiones NIP asociadas a cualquier VPH | 2,9 años | Hombres 16-26 años no expuestos (naive) | Placebo: 2/1000 Vacuna: 2/1000 (1-9) | RR 1 (0,25; 3,98) |
| 4-valente | Placebo | 1 ECA (16) | 3545 | Moderada +++ | Cáncer pene/ perineal/ perianal asociadas a VPH 06/11/16/18 | 2,9 años | Hombres 16-26 años no expuestos (naive) | Placebo: 0/1000 Vacuna: 0/1000 | RR No Evaluable |
| 4-valente | Placebo | 1 ECA (17) | 2545 | Baja++ | Lesiones genitales externas asociadas a VPH 31/33/35/39/45/51/52/56/58 o 59 | 2,5 años | Hombres 16-26 años no expuestos (naive) | Placebo: 5/1000 Vacuna: 2/1000 (0 - 8) | RR 0,33 (0,07; 1,64) |
| 4-valente Niños | 4-valente Niñas | 1 ECA (34) | 1179 | Muy baja+ | Lesiones genitales externas asociadas a VPH 31/33/35/39/45/51/52/56/58 o 60 | 10 años | Niños y niñas de 9 a 15 años | Niñas: 3/1000 Niños: 1/1000 (0 - 15) | RR 0,22 (0,01; 4,52) |
| 4-valente Niños | 4-valente Niñas | 1 ECA (34) | 1179 | Baja++ | Infección persistente VPH 31/33/35/39/45/51/52/56/58 o 60 | 10 años | Niños y niñas de 9 a 15 años | Niñas: 147/1000 Niños: 60/1000 (41 - 88) | RR 0,41 (0,28; 0,60) |

NIP: Neoplasia intraepitelial penil, perineal y perianal; ECA: ensayo clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo.

4.1.2. Seguridad de la vacuna frente al VPH

Se ha adoptado el contenido de los resultados sobre la seguridad de la vacuna frente al VPH del informe de HIQA, que realizó una revisión de revisiones sistemáticas y meta-análisis en mujeres y hombres (Tabla 3).

Todas las revisiones sistemáticas evaluadas con la herramienta de evaluación de la calidad AMSTAR-2, fueron de calidad muy baja, con la excepción de la Revisión Cochrane de Arbyn et al. (alta calidad) (35) y el informe del Grupo HTA de Adelaide (baja calidad) (36). Las debilidades más comunes presentes en todas las revisiones fueron la falta de un diseño de investigación, a priori o en el desarrollo de protocolos antes de la iniciación de la revisión, la ausencia de información sobre los estudios excluidos y la falta de evaluación de sesgos de publicación.

En cualquier caso, hubo una superposición significativa entre las revisiones sistemáticas; especialmente en el caso de las revisiones sistemáticas de ECAs más antiguas dichos estudios fueron incluidos parcial o totalmente en las revisiones posteriores. La revisión Cochrane de Arbyn et al. (35), publicada en mayo de 2018, fue la revisión sistemática más reciente identificada y, por lo tanto, la más actualizada, además de ser la revisión de mayor calidad metodológica.

Tabla 3. Seguridad de la vacuna frente al VPH (adopción del informe HIQA)

| Estudio | Principales hallazgos |
|------------------------|---|
| Arbyn 2018 (35) | <ul style="list-style-type: none"> El riesgo de eventos adversos graves es similar en las vacunas frente el VPH y las vacunas de control (placebo o vacuna contra otra infección que no sea el VPH); 669 por 10.000 en el grupo de control versus 656 por 10.000 en el grupo de vacuna frente el VPH (RR= 0,98; IC 95%: 0,92 a 1,05). La tasa de mortalidad en general es similar (11 por 10.000 en el grupo de control, 14 por 10.000 en el grupo de la vacuna frente el VPH; RR= 0,98; IC 95%: 0,92 a 1,05). El número de muertes en general fue bajo, aunque se observó un mayor número de muertes en mujeres mayores. No se ha establecido un patrón en la causa o el momento de la muerte. |
| Adelaide 2017 (36) HTA | <ul style="list-style-type: none"> No hay diferencias en la tasa de eventos adversos graves entre los dominios: <ul style="list-style-type: none"> - Vacuna tetravalente y placebo - Vacuna tetravalente y una vacuna de control - Vacuna bivalente y placebo - Vacuna bivalente y una vacuna de control. No hay diferencia en la tasa de aparición de nuevas enfermedades crónicas entre: <ul style="list-style-type: none"> - Vacuna bivalente y placebo - Vacuna bivalente y una vacuna de control No hay diferencia en la tasa de condiciones médicamente significativas entre: <ul style="list-style-type: none"> - Vacuna bivalente y placebo - Vacuna bivalente y una vacuna de control. |

Tabla 3. Seguridad de la vacuna frente al VPH (adopción del informe HIQA)

| Estudio | Principales hallazgos |
|----------------------|--|
| Coelho 2015 (37) | <ul style="list-style-type: none"> No hay diferencia en la tasa de enfermedades autoinmunes entre las personas que han sido vacunadas y las que no lo han sido. No hay diferencias en la tasa de tromboembolismo venoso entre las personas que han sido vacunadas y las que no lo han sido. No hay diferencias en la tasa de esclerosis múltiple (EM) u otras enfermedades desmielinizantes entre las personas que han sido vacunadas y las que no lo han sido. |
| Costa 2017 (38) | <ul style="list-style-type: none"> La vacuna tetravalente es segura y bien tolerada. Los principales efectos adversos relacionados con la vacunación son el dolor (diferencia de riesgos [DR] = 11%, $p < 0,001$), el edema (DR=8%, $p < 0,001$), el eritema (DR=5%, $p < 0,001$) y la fiebre (DR=2%, $p < 0,003$). |
| Lu 2011 (39) | <ul style="list-style-type: none"> La vacuna noavalente en pacientes femeninos es tan segura como la vacuna tetravalente. Los efectos locales en el sitio de inyección, el dolor (OR= 1,72; IC 95%: 1,62 a 1,82) y el eritema (OR= 1,29; IC 95%: 1,21 a 1,36) se presentan con mayor frecuencia en el grupo de noavalente. Eventos sistémicos como la fiebre (OR= 1,18; IC 95%: 1,03 a 1,36), el prurito (OR= 1,44; IC 95%: 1,26 a 1,15) y los síntomas gastrointestinales (OR= 1,72; IC 95%: 1,09 a 1,42) se presentaron con mayor frecuencia en el grupo noavalente. |
| Medeiros 2009 (40) | <ul style="list-style-type: none"> El riesgo de eventos adversos graves (RR= 1,00; IC 95%: 0,91 a 1,09) o de eventos adversos graves relacionados con la vacuna (RR= 1,82; IC 95%: 0,79 a 4,20) no difirió significativamente entre los grupos de vacunación y control. Los efectos adversos en el sitio de inyección fueron más frecuentes en el grupo de la vacuna bivalente en comparación con los grupos control (OR= 1,74; IC 95%: 1,27 a 2,4). Los eventos sistémicos no presentaron diferencias significativas entre grupos. (OR bivalente= 1,18; IC 95%: 0,7 a 1,99). |
| Meggiolaro 2018 (41) | <ul style="list-style-type: none"> No existe una asociación significativa entre la vacunación frente el VPH y la esclerosis múltiple (EM). De cinco estudios observacionales, cuatro no encontraron diferencias significativas y uno encontró una reducción en el riesgo de EM después de la vacunación frente el VPH. El RR de inicio de EM detectado por los estudios de cohortes varió de 1,37 (IC 95%: 0,74 a 3,20) a 1,54 (IC 95%: 0,04 a 8,59). En los estudios de casos y controles, el OR varió de 0,3 (IC 95%: 0,1 a 0,9) a 1,60 (IC 95%: 0,79 a 3,25). |
| Ogawa 2017 (42) | <ul style="list-style-type: none"> Mayor incidencia de síntomas locales (vacunas bi y tetravalentes) en comparación con placebo (RR bivalente= 1,25; IC 95%: 1,09 a 1,43; RR tetravalente= 1,16; IC 95%: 1,11 a 1,20). La incidencia de eventos adversos sistémicos no fue diferente entre los grupos de vacunas frente el VPH y el placebo (RR= 1,04; IC 95%: 0,99 a 1,09). La incidencia de eventos adversos fue significativamente mayor para la vacuna bivalente en comparación con el placebo (RR= 1,28; IC 95%: 1,01 a 1,63), pero no hubo diferencias entre la vacuna bivalente y la de hepatitis B. |
| Rambout 2007 (43) | <ul style="list-style-type: none"> La mayoría de eventos adversos son menores. La incidencia de eventos adversos graves y de mortalidad fue equilibrada entre el grupo de la vacuna y el grupo de control. |
| Setiawan 2017 (44) | <ul style="list-style-type: none"> La vacunación frente el VPH en poblaciones asiáticas tiene un perfil de seguridad favorable. Se observó un mayor riesgo de eventos adversos locales (RR= 1,89; IC 95%: 1,65 a 2,17) y sistémicos (RR= 1,33; IC 95%: 1,18 a 1,50) en los individuos vacunados en comparación con los controles (placebo u otras vacunas). |

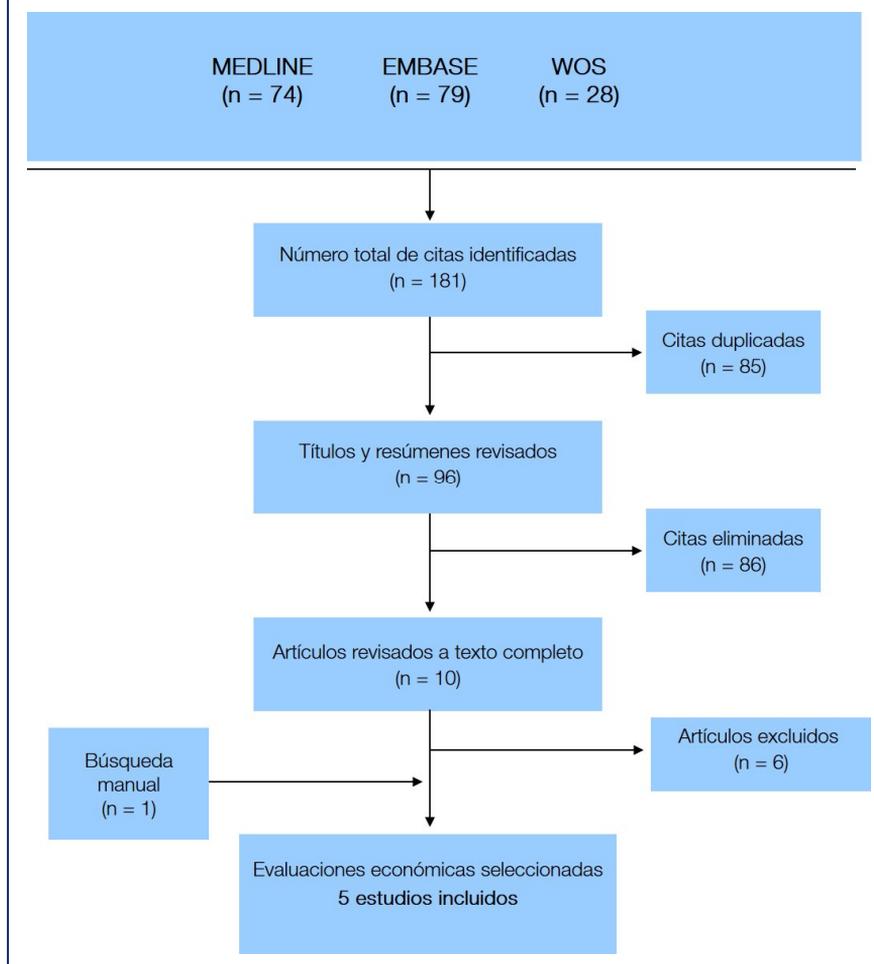
4.2. Revisión sistemática de coste-efectividad

4.2.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

El informe de HIQA identificó 29 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión. La actualización de estos resultados se realizó en abril de 2019 con búsqueda bibliográfica en 3 bases de datos a partir del año 2017, debido a que la búsqueda de HIQA se realizó en junio de 2017. La actualización identificó 181 referencias de las cuales 5 cumplieron los criterios de inclusión. El proceso de selección de estudios se puede ver en la Figura 2 y las referencias excluidas están listadas en el Anexo 6.

Por lo tanto, en total se analizaron 34 evaluaciones económicas de la vacunación frente al VPH en varones.

Figura 2. Proceso de selección de estudios (diagrama de flujo)



4.2.2. Características de estudios incluidos

De los 34 estudios económicos incluidos:

- 17 estudios se realizaron en Europa (Austria, Dinamarca, Suecia, Alemania, Italia, Países Bajos, Noruega, Reino Unido, Irlanda y España)
- 9 en Norteamérica (7 en Estados Unidos y 2 en Canadá)

- El resto en otros países como Nueva Zelanda, México, Laos, Puerto Rico etc. (Tabla 4).

La mayoría de los estudios realizaron un análisis de coste-utilidad (con AVAC como medida de efectividad). Solamente 3 utilizaron el análisis de coste-efectividad (con años de vida ganados como medida de efectividad) (45–47) y uno utilizó el análisis de coste-beneficio (48). De los 34 modelos, 23 fueron modelos dinámicos de transmisión y 11 utilizaron algún método mixto con modelos de cohortes, Markov o Bayesiano. A pesar de los diferentes métodos de modelización, la mayoría de los modelos simularon la transmisión de la infección en la población contando con el efecto rebaño, es decir, cuando las personas no vacunadas quedan protegidas gracias a la vacunación de los demás.

La mayoría de los estudios adaptaron un modelo preexistente para estimar el coste-efectividad de la vacuna en un contexto diferente (otro país o diferentes estrategias de vacunación). Así, el modelo epidemiológico de Elbasha et al. de 2008 (49) fue adaptado en 9 estudios de diferentes países, incluida España (31,50–57). Se trata de modelos dinámicos de transmisión que incluyen la simulación del comportamiento sexual para modelizar la transmisión del VPH en la población. Estos modelos requieren más datos sobre el comportamiento sexual en la población, igual que la historia natural de la infección de VPH. Por eso suelen requerir más supuestos y están asociados con un mayor nivel de incertidumbre que los modelos estáticos.

De la misma manera, los modelos de Chesson et al. (58,59) fueron adaptados en otros 6 estudios (26,58,60–63), incluidos los informes de ETS de Irlanda, Noruega y Suecia. Se trata de modelos determinísticos, de cohortes dinámicas, y son relativamente más sencillos en comparación con los modelos dinámicos de transición mencionados anteriormente. El impacto de la vacunación está modelizada a través de transiciones secuenciales de 1 año entre 4 posibles estados (susceptibles, vacunados no infectados, infectados no vacunados, vacunados infectados) y la probabilidad de infectarse con cada tipo de VPH depende del sexo y edad del individuo, es decir, no se clasifica la población según su nivel de actividad sexual como en los modelos dinámicos de transición.

Solamente 7 estudios incluyeron la vacuna 9-valente entre las alternativas comparadas (26,31,46,54,55,63–65). Cuatro estudios consideraron solamente la vacuna 2-valente (45,47,66,67), mientras que otros dos la incluyeron en el caso base pero en el análisis de otros escenarios consideraron la 9-valente (46) o la 4-valente (62). Los 22 estudios restantes evaluaron la vacuna 4-valente. Las estrategias en

comparación fueron la vacunación universal frente a vacunación solo en niñas o frente a no vacunación. Un estudio de Canadá comparó la vacunación de varones frente a la no vacunación (68).

La edad de las personas vacunadas estaba en la mayoría de los estudios entre los 9 y 12 años y solamente dos estudios incluyeron en el caso base edades hasta los 26 años (51,63). Sin embargo, 13 de los estudios valoraron escenarios con programa de recuperación (catch-up) de la inmunización para edades mayores de los 30 años, e incluso un estudio de Laos incluyó un programa hasta los 75 años (66).

La cobertura de la vacunación en niñas o en ambos sexos varía mucho entre estudios, según la situación en cada país, siendo los estudios europeos más homogéneos y con mayor cobertura (50 – 90%). Como en la mayoría de los países no había datos de la cobertura en niños, ya que la vacunación de niños no había empezado, muchos de los estudios asumieron la misma cobertura en niños y niñas. Sin embargo, parece más realista una cobertura menor entre los niños, teniendo en cuenta la experiencia de los países donde ya existe la vacunación universal (19).

En 18 evaluaciones económicas existía algún tipo de conflicto de interés, bien por la filiación de los autores, bien por la fuente de financiación del estudio. En la Tabla 4 se pueden ver los parámetros utilizados en los modelos que pueden tener influencia sobre el resultado final. Los nuevos estudios incorporados en la actualización de la búsqueda original de HIQA están marcados con un asterisco.

Tabla 4. Características de las evaluaciones económicas de la vacuna frente al VPH en varones (actualización de la revisión sistemática de HIQA)

| Autor (año) | País | Modelo dinámico de transmisión | Conflicto de interés | Vacunas evaluadas | Edad de los vacunados | Cobertura | Alternativas a comparar | Catch-up | Perspectiva |
|----------------------------------|----------|--------------------------------|----------------------|-------------------|-----------------------|---|---|---------------|----------------------------|
| Bresse (2014) (50) | Austria | x | x | 4-valente | 9 | 65% | FM vs NV | n | Sistema sanitario |
| Brisson (2016) (64) | EE.UU. | x | | 9-valente | 9 | 38% F/ 14% M | FM vs NV | n | Social |
| Burger (2014) (69) | Noruega | x | x | 4-valente | 12 | 71% | FM vs F | n | Social |
| Chanthavilay (2016) (66) | Laos | x | | 2-valente | 10 | 70% | FM vs F | 11-25 o 11-75 | Sistema sanitario |
| Chesson (2011) (58) | EE.UU. | x | x | 4-valente | 12 | 30%, 20% y 75% en ambos | FM vs F | 13-26 F | Social |
| Chesson (2018)* (63) | EE.UU. | x | | 9-valente | 12-26 | 12 años: F 29,5%/ M 24,9%; 13-18 años: F 12.9%/ M 9.7%; 19-26 F 2.6%; 19-21/26 M 1.9% | FM (12-26 años ambos) vs FM (F12-26 años/M 12-21 años); FM (F12-26 años/M 12-21 años) vs NV | 21-26 M | Sistema sanitario |
| Damm (2017) (70) | Alemania | x | | 4-valente | 12 | 50% | FM vs F | n | Sistema sanitario y social |
| De La Fuente (2019)* (31) | España | x | x | 9-valente | 11-12 | 77,8%F/ 55%M | FM vs F | n | Sistema sanitario |
| Elbasha (2007) (53) | EE.UU. | x | x | 4-valente | 12 | 70% | FM vs F | 12-24 | Sistema sanitario |
| Elbasha (2010) (51) | EE.UU. | x | x | 4-valente | 9-26 | 16% F/ 9,6% M | FM vs F | n | NI |
| Graham (2015) (68) | Canadá | | x | 4-valente | 12 | 50% | M vs NV | n | Sistema sanitario |
| Haeussler (2015) (71) | Italia | | x | 4-valente | 12 | 90,48% | FM vs F | n | No claro |

Tabla 4. Características de las evaluaciones económicas de la vacuna frente al VPH en varones (actualización de la revisión sistemática de HIQA)

| Autor (año) | País | Modelo dinámico de transmisión | Conflicto de interés | Vacunas evaluadas | Edad de los vacunados | Cobertura | Alternativas a comparar | Catch-up | Perspectiva |
|--------------------------------|-------------|--------------------------------|----------------------|---|-----------------------|---|-------------------------|---------------------------------------|----------------------------|
| HIQA (2018)* (26) | Irlanda | | | 9-valente | 12 | 80%F/ 70,16%M | FM vs F | n | Sistema sanitario |
| Insinga (2007) (53) | México | x | x | 4-valente | 12 | 70% | FM vs F | 12-24 F | NI |
| Jit (2008) (72) | Reino Unido | x | | 4-valente | 12 | 80% | FM vs F+FCU | 15-25 | Sistema sanitario |
| Kim (2007) (45) | Brasil | x | | 2-valente | 12 | 0-90% | FM vs F | n | Social |
| Kim (2009) (73) | EE.UU. | x | | 4-valente | 12 | 75% | FM vs F | n | Social |
| Kotsopoulos (2015) (48) | Alemania | | x | 4-valente | 12 | 55% | FM vs NV | n | Sistema sanitario y social |
| Kulasingam (2007) (74) | Australia | | x | 4-valente pero considero solo VPH 16 y 18 | 12 | 80% | FM vs F | 14-26 F | Sistema sanitario |
| Laprise (2014) (75) | Canadá | x | x | 4-valente | 9 | 80% | FM vs F | 14 F | Sistema sanitario |
| Largeron (2017) (54) | Alemania | x | x | 9-valente | 9-14 | 16,3% edad 9-10, 37,7% edad 11-12, 45,6% edad 13-14, 55,6% edad 15-17 | FM vs F | hasta 17 años 45,6%; 15-17 años 55,6% | Sistema sanitario |
| Mennini (2017) (55) | Italia | x | x | 9-valente | 12 | 71,10% | FM vs F | n | Sistema sanitario |
| Jiménez (2015) (76) | Noruega | | | 4-valente | 12 | 82% | FM vs F | n | Sistema sanitario y social |
| Olsen (2010) (77) | Dinamarca | x | | 4-valente | 12 | 70% | FM vs NV con cribado | 13-26 F | Sistema sanitario |
| Olsen (2015) (65) | Dinamarca | x | x | 4-valente | 12 | 70% y 85% | FM vs F | n | Sistema sanitario |

Tabla 4. Características de las evaluaciones económicas de la vacuna frente al VPH en varones (actualización de la revisión sistemática de HIQA)

| Autor (año) | País | Modelo dinámico de transmisión | Conflicto de interés | Vacunas evaluadas | Edad de los vacunados | Cobertura | Alternativas a comparar | Catch-up | Perspectiva |
|--------------------------------|---------------|--------------------------------|----------------------|--------------------------------------|-----------------------|--|-------------------------|----------|----------------------------|
| Ortiz (2017)* (57) | Puerto Rico | x | x | 4-valente | 11-15 | 3 escenarios: 34%F / 13%M, 50%F / 40%M, 80%F / 64%M | FM vs NV | n | Sector privado |
| Pearson (2014) (78) | Nueva Zelanda | | x | 4-valente | 12 | 45-73% | FM vs F | n | Sistema sanitario |
| Qendri (2017) (46) | Países Bajos | | x | 2-valente con 9-valente de escenario | 12 | 60% F, 40% M | FM vs F | n | Sistema sanitario |
| Sharma (2015) (79) | Vietnam | x | | 4-valente | <12 | 25%, 50%, 75%, 90% | FM vs F | n | Social |
| Taira (2004) (67) | EE.UU. | x | | 2-valente | 12 | 70% | FM vs F | 24-30 | No claro |
| Tay (2017) (56) | Singapur | | x | 4-valente | 11-12 | 80%, 50% para catch-up | FM vs NV | 13-17 F | Sistema sanitario |
| Wolff (2017) (62) | Suecia | | | 2-valente con 4-valente de escenario | 10 | 80% | FM vs F | n | Sistema sanitario y social |
| Wolff (2018)* (61) | Suecia | | | NR, se supone que 4-valente | 10-12 | 80% | FM vs F | n | Sistema sanitario y social |
| Zechmeister (2009) (47) | Austria | x | | 2-valente | 12 | 65% | FM vs F | n | Sistema sanitario |

F: mujeres/niñas; M: varones/niños; FM: niñas y niños (universal); NV: no vacunación; FCU: catch-up para mujeres; NI: no informado.

* Estudios incluidos en la actualización

Enfermedades relacionadas con VPH incluidas en los modelos

Existe una variedad de problemas de salud relacionados con la infección por VPH incluidos en los modelos económicos (Tabla 5). Con la excepción del estudio canadiense, que no incluyó la vacunación de niñas en sus estrategias (68), todos los demás incluyeron el cáncer cervical y la mayoría de los estudios también la neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Los estudios anteriores al año 2009 incluían solamente NIC, cáncer cervical y, a veces, verrugas genitales.

A partir de 2009 se empezaron a modelizar también neoplasias intraepiteliales y cánceres de vagina, vulva, ano y pene. A pesar de que las vacunas frente al VPH no están actualmente autorizadas para la prevención del cáncer de cabeza y cuello, 15 estudios incluyeron este problema de salud en su caso base, y 5 estudios en el análisis por escenarios.

En los análisis de sensibilidad de algunos estudios se observó que en los escenarios con más enfermedades incluidas (por ejemplo, al incluir el cáncer de cabeza y cuello), las RCEI ofrecían resultados más favorables para la vacunación universal. Sin embargo, no se observó una correlación entre el número de enfermedades incluidas en un modelo y el valor de la RCEI.

Tabla 5. Condiciones/enfermedades incluidas en los modelos

| | NI cervical | Cáncer cuello uterino | NI vaginal | Cáncer vaginal | NI vulvar | Cáncer vulvar | NI anal | Cáncer anal | NI de pene | Cáncer pene | Cáncer cabeza y cuello | Verrugas genitales | PRR |
|----------------------------------|-------------|-----------------------|------------|----------------|-----------|---------------|---------|-------------|------------|-------------|------------------------|--------------------|-----|
| Bresse (2014) (50) | x | x | x | x | ? | x | | x | | x | x | x | ? |
| Brisson (2016) (64) | x | x | | x | | x | | x | | x | x | x | |
| Burger (2014) (69) | | x | | x | | x | | x | | x | x | x | x |
| Chanthavilay (2016) (66) | x | x | | | | | | | | | | | |
| Chesson (2011) (58) | x | x | | x | | x | | x | | x | x | x | x |
| Chesson (2018)* (63) | x | x | | x | | x | | x | | x | x | x | x |
| Damm (2017) (70) | x | x | | | | | | | | | | x | |
| De La Fuente (2019)* (31) | x | x | x | x | | x | | x | | o | o | x | o |
| Elbasha (2007) (53) | x | x | | | | | | | | | | x | |
| Elbasha (2010) (51) | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| Graham (2015) (68) | | | | | | | | | | | x | | |
| Haeussler (2015) (71) | x | x | x | x | x | x | x | x | | x | x | x | |
| HIQA (2018)* (26) | x | x | x | | x | x | | x | | o | o | x | x |
| Insinga (2007) (53) | x | x | | | | | | | | | | x | |
| Jit (2008) (72) | x | x | | | | | | | | | | x | |
| Kim (2007) (45) | x | x | | | | | | | | | | | |
| Kim (2009) (73) | ? | x | | x | | x | | x | | x | x | x | x |
| Kotsopoulos (2015) (48) | x | x | | x | | x | | x | | x | o | x | |
| Kulasingam (2007) (74) | x | x | | | | | | | | | | | |

Tabla 5. Condiciones/enfermedades incluidas en los modelos

| | NI cervical | Cáncer cuello uterino | NI vaginal | Cáncer vaginal | NI vulvar | Cáncer vulvar | NI anal | Cáncer anal | NI de pene | Cáncer pene | Cáncer cabeza y cuello | Verrugas genitales | PRR |
|-------------------------|-------------|-----------------------|------------|----------------|-----------|---------------|---------|-------------|------------|-------------|------------------------|--------------------|-----|
| Laprise (2014) (75) | x | x | | x | | x | | x | | x | x | x | |
| Largeron (2017) (54) | x | x | x | x | x | x | ? | x | | o | o | x | o |
| Mennini (2017) (55) | x | x | x | x | x | x | ? | x | | o | o | x | o |
| Jiménez (2015) (76) | x | x | o | o | x | x | o | o | | | | x | |
| Olsen (2010) (77) | x | x | | | | | | | | | | x | |
| Olsen (2015) (65) | x | x | | x | | x | | x | | x | x | x | |
| Ortiz (2017)* (57) | x | x | | | | | | | | | | x | |
| Pearson (2014) (78) | x | x | | | | x | | x | | | x | x | |
| Qendri (2017) (46) | ? | x | | x | | x | | x | | x | x | | |
| Sharma (2016) (79) | x | x | | | | | | | | | | x | |
| Taira (2004) (67) | x | x | | | | | | | | | | | |
| Tay (2017) (56) | x | x | | | | | | | | | | x | |
| Wolff (2017) (62) | x | x | | x | | x | | x | | x | x | o | |
| Wolff (2018)* (61) | x | x | | x | | x | | x | | x | x | o | |
| Zechmeister (2009) (47) | x | x | | | | | | | | | | | |

NI: Neoplasia intraepitelial; PRR, papilomatosis respiratoria recurrente
x = incluido en el caso base; o = incluido en el análisis de sensibilidad

4.2.3. Resultados de estudios incluidos

En la Tabla 6 se describen los resultados de las 34 evaluaciones económicas.

Uno de los parámetros fundamentales con influencia directa sobre los resultados, es la eficacia de la vacuna en la prevención de diferentes enfermedades. En los estudios se observa la eficacia entre el 41% y el 100%, dependiendo de la enfermedad, el tipo de VPH y el sexo del vacunado. Solo 8 estudios consideraron en su modelo la protección cruzada con los tipos de VPH no incluidos en la vacuna, todos ellos publicados a partir de 2014 (26,31,57,61,64,70,71,75). La duración de la protección de la vacuna de por vida en la mayoría de los estudios, solo 5 estudios contaron con una duración más corta (10 – 32 años).

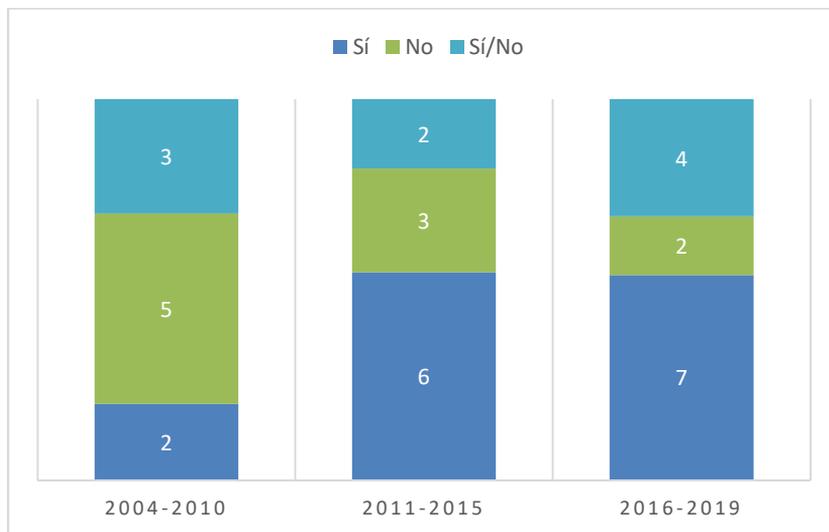
Trece estudios determinaron la vacunación universal como una estrategia coste-efectiva en comparación con no vacunación o vacunación de niñas, teniendo en cuenta la disponibilidad a pagar local (umbral de coste-efectividad) (46,48,74,77,79,50,55–57,64,65,68,71). Hay que añadir que de estos 13 estudios, 10 tuvieron algún tipo de conflicto de interés y por eso un riesgo de sesgo (46,48,50,55–57,65,68,71,74).

Diez estudios encontraron la vacunación universal coste-efectiva en alguno de los escenarios estudiados, pero en otros no (26,31,51,54,67,73,75). El estudio de LARGERON et al. realizado para Alemania (54) encontró coste-efectiva la vacunación universal con la vacuna 9-valente frente a la vacunación de niñas con la vacuna 4-valente ($RCEI < 40.000\text{€}/\text{AVAC}$), pero al comparar estas dos estrategias usando la vacuna 9-valente en ambas, la vacunación universal dejó de ser coste-efectiva. Por no haberse establecido un umbral de coste-efectividad oficial en Alemania, los autores utilizaron el umbral recomendado por NICE en Reino Unido.

Otros diez estudios encontraron la vacunación universal claramente no coste-efectiva en comparación con la vacunación de niñas (45,47,53,60,66,69,70,72,78). Cuatro de estos estudios declararon un conflicto de interés (52,53,69,78) y ninguno evaluó la vacuna 9-valente.

La evolución en el tiempo de estas conclusiones sobre el coste-efectividad se puede observar en la Figura 3. Antes del 2011 la mitad de las evaluaciones económicas concluyeron que la vacunación universal no era una estrategia coste-efectiva, probablemente debido al mayor coste derivado del uso de 3 dosis de la vacuna. Los estudios de los últimos 3 años son más favorables para la vacunación universal, con un 54% claramente a favor y un 30% a favor en algunos de los escenarios evaluados.

Figura 3. Conclusiones sobre el coste-efectividad de la vacunación universal frente a no vacunación o vacunación de niñas



Sí = El estudio concluyó que la vacunación universal es coste-efectiva o dominante. No = El estudio concluyó que la vacunación universal no es coste-efectiva (RCEI > umbral de coste-efectividad en dado país). Sí/No = El estudio concluyó que la vacunación universal es coste-efectiva en al menos uno de los escenarios estudiados, pero no en todos.

Los números dentro de las columnas significan el número de estudios.

Tabla 6. Resultados de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática (actualización del informe HIQA)

| Estudio | Vacunas evaluadas | Alternativas a comparar | Eficacia de la vacuna | Duración de la protección | Protección cruzada | RCEI | Vacunación universal coste-efectiva |
|---------------------------------|-------------------|---|---|---------------------------|--------------------|--|-------------------------------------|
| Bresse (2014) (50) | 4-valente | FM vs NV | Según la enfermedad, tipo de VPH y sexo. Rango entre 41% y 100%. | Toda la vida | n | 26.701 €/AVAC para cervical 10.033 €/AVAC para todas enf. | s |
| Brisson (2016) (64) | 9-valente | FM vs NV | 95% contra VPH 6/11/16/18. Con la protección cruzada: 46,2% para VPH 31, 28,7% para VPH 33, 7,8% para VPH 45, 18,4% para VPH 52, 5,5% para VPH 58. 95% contra 16/18/6/11/31/33/45/52/58 para vacuna 9-valente. | Toda la vida | s | 5.500 \$/AVAC con protección indirecta 7.300 \$/AVAC sin protección indirecta | s |
| Burger (2014) (69) | 4-valente | FM vs F | 100% F; 90% M | Toda la vida | n | 145.500 \$/AVAC para cervical 60.100 \$/AVAC para todas enf. | n |
| Chanthavilay (2016) (66) | 2-valente | FM vs F | 100% | Toda la vida | n | >3 PIB (no coste-efectivo) | n |
| Chesson (2011) (58) | 4-valente | FM vs F | 95% F; 90% M | Toda la vida | n | 121.700 \$/AVAC para cervical 41.400 \$/AVAC para todas enf. | n/s |
| Chesson (2018)* (63) | 9-valente | FM (12-26 años ambos) vs FM (F12-26 años/M 12-21 años); | 95% | Toda la vida | n | 228.800 \$/AVAC; 16.600 \$/AVAC | n/s |

Tabla 6. Resultados de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática (actualización del informe HIQA)

| Estudio | Vacunas evaluadas | Alternativas a comparar | Eficacia de la vacuna | Duración de la protección | Protección cruzada | RCEI | Vacunación universal coste-efectiva |
|----------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|---|---------------------------------|--------------------|--|-------------------------------------|
| | | FM (F12-26 años/M 12-21 años) vs NV | | | | | |
| Damm (2017) (70) | 4-valente | FM vs F | 98% contra VPH 16/18. 100% contra VPH 6/11 para vacuna 4-valente. | 10 años, luego 10% menos al año | s | >50.000 €/AVAC 3 dosis y cobertura ≥50% en ambos; 37.985 €/AVAC 4-valente, 2 dosis y cobertura 20% en niñas y 20-80% en niños | n |
| De La Fuente (2019)* (31) | 9-valente, 4-valente, 2-valente | FM vs F | Según la enfermedad, tipo de VPH y sexo. Rango entre 41% y 100%. No protección contra NIA/NIP/NI cabeza y cuello relacionadas con VPH 16/18 | Toda la vida | n | 53.244 €/AVAC 9-v FM vs. 9-v F; 30.426 €/AVAC 9-v FM vs. 4-v F | n/s |
| Elbasha (2007) (53) | 4-valente | FM vs F | 90% contra VPH 6/11/16/18 | Toda la vida | n | Estrategia FM dominada | n |
| Elbasha (2010) (51) | 4-valente | FM vs F | 98-100% F; 84-91% M | 32 años (media vida) | n | 178.908 \$/AVAC cánceres de mujeres; 25.664 \$/AVAC todas enf. | n/s |
| Graham (2015) (68) | 4-valente | M vs NV | 83,8% | No claro | n | Dominante | s |

Tabla 6. Resultados de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática (actualización del informe HIQA)

| Estudio | Vacunas evaluadas | Alternativas a comparar | Eficacia de la vacuna | Duración de la protección | Protección cruzada | RCEI | Vacunación universal coste-efectiva |
|------------------------------|----------------------|-------------------------|--|---------------------------|--------------------|---|-------------------------------------|
| Haeussler (2015) (71) | 4-valente | FM vs F | 78% contra cáncer cervical, 70% contra cáncer anal, 50% contra cáncer cabeza/cuello | Toda la vida | s | 11.517 €/AVAC | s |
| HIQA (2018)* (26) | 9-valente, 4-valente | FM vs F | Según la enfermedad, tipo de VPH y sexo. RR entre 0,009 (NIC2/3, cáncer cuello uterino) y 0,476 (cáncer anal). Más eficacia en F | Toda la vida | n | 50.823 €/AVAC 40.284 €/AVAC incl. cáncer de pene y orofaringe | n/s |
| Insinga (2007) (53) | 4-valente | FM vs F | 95,2% cuello uterino, 98,9% | Toda la vida | n | Estrategia FM dominada | n |
| Jit (2008) (72) | 4-valente | FM vs F+FCU | 100% | 10 años a toda la vida | n | 113.846 £/AVAC con 10 años de protección; 520.255 £/AVAC con protección toda la vida | n |
| Kim (2007) (45) | 2-valente | FM vs F | 100% | Toda la vida | n | Dominado | n |
| Kim (2009) (73) | 4-valente | FM vs F | 100% F; 85% M | Toda la vida | n | >100.000 \$/AVAC, cribado cada 2 años, eficacia <90%; 88.930/AVAC, cribado cada 3 años, eficacia 90% en hombres, 100% en mujeres | n/s |

Tabla 6. Resultados de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática (actualización del informe HIQA)

| Estudio | Vacunas evaluadas | Alternativas a comparar | Eficacia de la vacuna | Duración de la protección | Protección cruzada | RCEI | Vacunación universal coste-efectiva |
|--------------------------------|---|-------------------------|--|--|--------------------|--|-------------------------------------|
| Kotsopoulos (2015) (48) | 4-valente | FM vs NV | 98% contra NIC1, 98% contra NIC2, 97% contra NIC3, 100% contra c. cuello uterino, 87% c. anal, 100% c. vulvar, 100% c. vaginal, 78-96% c. cuello/cabeza, 99% F y 89% M verrugas genitales. Casos atribuibles a VPH 6/11/16/18 según cada enfermedad. | No claro | n | Cada € gastado en vacuna contra VPH genera 1,7€ en ingresos tributarios brutos a lo largo de la vida de la cohorte | s |
| Kulasingam (2007) (74) | 4-valente pero consideró solo VPH 16 y 18 | FM vs F | 100% | Toda la vida | n | 33.644 \$/AVAC | s |
| Laprise (2014) (75) | 4-valente | FM vs F | 95% | 3 dosis: 20 años a toda la vida, 2 dosis: 10 años a toda la vida | s | 86.214 €/AVAC con 2 dosis; >100.000 \$/AVAC con 3 dosis | s/n |
| Largeron (2017) (54) | 9-valente, 4-valente, 2-valente | FM vs F | Según la enfermedad, tipo de VPH y sexo. Rango entre 41% y 100%. No protección contra | Toda la vida | n | 22.987 €/AVAC FM 9-valente vs. F 4-valente; 42.679 €/AVAC FM 9-valente vs. F 9-valente | s/n |

Tabla 6. Resultados de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática (actualización del informe HIQA)

| Estudio | Vacunas evaluadas | Alternativas a comparar | Eficacia de la vacuna | Duración de la protección | Protección cruzada | RCEI | Vacunación universal coste-efectiva |
|----------------------------|----------------------|-------------------------|---|---------------------------|--------------------|---|-------------------------------------|
| | | | NIA/NIP/NI cabeza y cuello relacionadas con VPH 16/18 | | | | |
| Mennini (2017) (55) | 9-valente, 4-valente | FM vs F | Según la enfermedad, tipo de VPH y sexo. Rango entre 41% y 100%. No protección contra NIA/NIP/NI cabeza y cuello relacionadas con VPH 16/18 | Toda la vida | n | 13.541 €/AVAC FM 9-valente vs. F 4-valente; 16.495 €/AVAC FM 9-valente vs. F 9-valente | s |
| Jiménez (2015) (76) | 4-valente | FM vs F | Infección persistente VPH 6/11/16/18: RR 0,33 (IC 95% 0,24 a 0,44) M; 0,26 (0,16 a 0,42) F; NIC2/3 + cáncer cuello uterino: RR 0,80 (IC 95% 0,62 a 1,02); NIV/NIVa2+ cáncer vulvar: RR 0,49 (0,32 a 0,76) | Toda la vida | n | 155.550 €/AVAC | n |
| Olsen (2010) (77) | 4-valente | FM vs NV con screening | 100% | Toda la vida | n | 20.055 €/AVG; 18.677 €/AVAC | s |
| Olsen (2015) (65) | 4-valente | FM vs F | 100% | Toda la vida | n | 28.031 €/AVAC con 2 dosis; 41.636 €/AVAC con 3 dosis | s |
| Ortiz (2017)* (57) | 4-valente | FM vs NV | Contra infección transitoria en F (detección por ADN): VPH16: 76,0%; VPH18: 96,3%; VPH6: 76,1%; VPH11: 76,1%; Contra infección transitoria en M: | Toda la vida | n | 1.960 \$/AVAC con cobertura 80%F/60%M. Otras coberturas dominadas | s |

Tabla 6. Resultados de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática (actualización del informe HIQA)

| Estudio | Vacunas evaluadas | Alternativas a comparar | Eficacia de la vacuna | Duración de la protección | Protección cruzada | RCEI | Vacunación universal coste-efectiva |
|----------------------------|-------------------|-------------------------|---|---------------------------|--------------------|---|-------------------------------------|
| | | | VPH16: 41,1%; VPH18: 62,1%; VPH6: 49,0%; VPH11: 57,0%; Contra infección persistente en F: VPH16: 98,8%; VPH18: 98,4%; NIC: VPH16: 97,9%; VPH18: 100%; VPH6: 100%; VPH11: 100%; Verrugas genitales en F: VPH6: 98,9%; VPH11: 100%; Verrugas genitales en M: VPH6: 84,3%; VPH11: 90,9%. | | | | |
| Pearson (2014) (78) | 4-valente | FM vs F | 99% | 20 años – toda la vida | n | 118.000 NZ\$/AVAC | n |
| Gendri (2017) (46) | 2-valente | FM vs F | 98% | Toda la vida | n | 9.134 €/AVG | s |
| Sharma (2015) (79) | 4-valente | FM vs F | 100% F; 85% M | Toda la vida | n | 2.800 I\$/AVAC | s |
| Taira (2004) (67) | 2-valente | FM vs F | 90% | 10 años | n | 442.039 \$/AVAC con cobertura 70%; 40.865 \$/AVAC con cobertura en niñas 30% | n/s |
| Tay (2017) (56) | 4-valente | FM vs NV | 95,2% contra NIC; 98,9% contra verrugas genitales | Toda la vida | n | 27.837 S\$/AVAC con 3 dosis; 22.574 S\$/AVAC con 2 dosis | s |

Tabla 6. Resultados de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática (actualización del informe HIQA)

| Estudio | Vacunas evaluadas | Alternativas a comparar | Eficacia de la vacuna | Duración de la protección | Protección cruzada | RCEI | Vacunación universal coste-efectiva |
|--------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|-----------------------|---|--------------------|---|-------------------------------------|
| Wolff (2017) (62) | 2-valente con 4-valente de escenario | FM vs F | 100% contra VPH 16/18 | Toda la vida | n | 36.531 €/AVAC persp. social; 38.999 €/AVAC sin costes indirectos; 28.165 €/AVAC incl. verrugas genitales; | s |
| Wolff (2018)* (61) | NR, se supone que 4-valente | FM vs F | 100% contra VPH 16/18 | Toda la vida | n | 40.000 €/AVAC con precio del mercado; dominante con precio de negociación pública | s |
| Zechmeister (2009) (47) | 2-valente | FM vs F | 90% | Tasa de desvanecimiento y necesidad de refuerzo a los 10 años | n | 311.000 €/AVAC | n |

RCEI = Ratio coste-efectividad incremental; AVAC = Años de vida ajustados por calidad; FM = niños y niñas (universal); F = mujeres/niñas; M = hombres/niños; RR = Riesgo relativo; IC = Intervalo de confianza; NIV = neoplasia intraepitelial vulvar; NIC = neoplasia intraepitelial cervical; NIP = neoplasia intraepitelial penil, perineal y perianal; NIA = neoplasia intraepitelial anal.

4.2.4. Evaluaciones económicas relevantes para España

La transferibilidad y aplicabilidad de todas las evaluaciones económicas identificadas en la revisión sistemática fue evaluada mediante un cuestionario desarrollado por ISPOR en 2014 (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) para valorar la relevancia y la credibilidad de estudios de modelización (29). El cuestionario completo se puede ver en el Anexo 7.

Para valorar la relevancia de los estudios económicos para el contexto de España, se tomaron en cuenta los siguientes criterios:

- Evaluación económica realizada en un país industrializado (contexto aplicable);
- Cobertura de la vacunación frente al VPH en niñas > 50% (contexto aplicable);
- Estrategias para comparar: vacunación universal (niñas y niños) frente a la vacunación de niñas solo (población relevante);
- Tipo de análisis de coste-utilidad, es decir, resultados medidos en años de vida ajustados por calidad (AVAC) (medidas de resultados relevantes);
- Efecto de la vacuna sobre las verrugas genitales incluido en el análisis (medidas de resultados relevantes).

Los resultados de la aplicación de estos criterios se pueden ver en la Tabla 7. Dieciséis evaluaciones económicas fueron valoradas como suficientemente relevantes para el contexto de España.

| Tabla 7. Valoración de relevancia | | | | | |
|--|-----------------------------|--|--|----------------------------|---------------------------------------|
| Estudio | ¿Es la población relevante? | ¿Faltan algunas intervenciones críticas? | ¿Falta alguna medida de resultado relevante? | ¿Es el contexto aplicable? | Relevancia para el contexto de España |
| Burger (2014) | Y | N | N | Y | Suficiente |
| Chesson (2011) | Y | N | N | Y | Suficiente |
| Damm (2017) | Y | N | N | Y | Suficiente |
| De La Fuente (2019)* | Y | N | N | Y | Suficiente |
| Elbasha (2007) | Y | N | N | Y | Suficiente |
| Haeussler (2015) | Y | N | N | Y | Suficiente |
| HIQA (2018)* | Y | N | N | Y | Suficiente |
| Kim (2009) | Y | N | N | Y | Suficiente |
| Laprise (2014) | Y | N | N | Y | Suficiente |

Tabla 7. Valoración de relevancia

| Estudio | ¿Es la población relevante? | ¿Faltan algunas intervenciones críticas? | ¿Falta alguna medida de resultado relevante? | ¿Es el contexto aplicable? | Relevancia para el contexto de España |
|---------------------|-----------------------------|--|--|----------------------------|---------------------------------------|
| Largeron (2017) | Y | N | N | Y | Suficiente |
| Mennini (2017) | Y | N | N | Y | Suficiente |
| NOKC (2015) | Y | N | N | Y | Suficiente |
| Olsen (2015) | Y | N | N | Y | Suficiente |
| Pearson (2014) | Y | N | N | Y | Suficiente |
| Wolff (2017) | Y | N | N | Y | Suficiente |
| Wolff (2018)* | Y | N | N | Y | Suficiente |
| Bresse (2014) | Y | Y | N | Y | Insuficiente |
| Brisson (2016) | Y | Y | N | N | Insuficiente |
| Chanthavilay (2016) | N | Y | Y | Y | Insuficiente |
| Chesson (2018)* | Y | Y | N | N | Insuficiente |
| Elbasha (2010) | Y | N | N | N | Insuficiente |
| Graham (2015) | Y | Y | N | Y | Insuficiente |
| Insinga (2007) | N | N | N | Y | Insuficiente |
| Jit (2008) | N | N | N | Y | Insuficiente |
| Kim (2007) | N | Y | Y | Y | Insuficiente |
| Kotsopoulos (2015) | Y | Y | Y | Y | Insuficiente |
| Kulsingam (2007) | Y | N | Y | Y | Insuficiente |
| Olsen (2010) | Y | Y | N | Y | Insuficiente |
| Ortiz (2017)* | N | Y | N | Y | Insuficiente |
| Qendri (2017) | Y | Y | Y | Y | Insuficiente |
| Sharma (2015) | N | N | N | Y | Insuficiente |
| Taira (2004) | Y | N | Y | Y | Insuficiente |
| Tay (2017) | N | Y | N | Y | Insuficiente |
| Zechmeister (2009) | Y | N | Y | Y | Insuficiente |

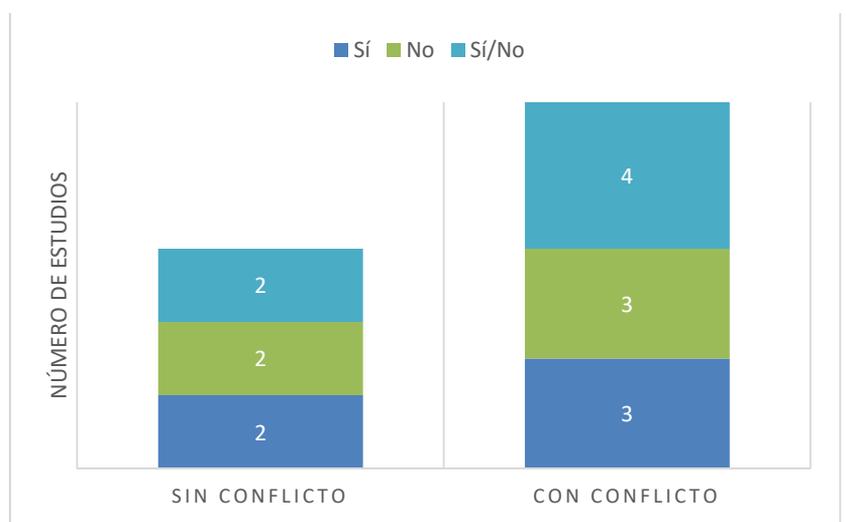
Fuente: Questionnaire to Assess Relevance and Credibility of Modeling Studies for Informing Health Care Decision Making: An ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force Report (29)

Y = Sí; N = No.

* Estudios de la actualización

De estos 16 estudios potencialmente aplicables al contexto de España, 5 concluyeron a favor de la vacunación universal (3 de ellos con conflicto de interés), otros 5 concluyeron en contra (3 con conflicto de interés) y 6 estudios encontraron la vacunación universal coste-efectiva en alguno de los escenarios considerados (Figura 4).

Figura 4. Conclusiones de estudios relevantes sobre el coste-efectividad de la vacunación universal frente a la vacunación de niñas



Sí = El estudio concluyó que la vacunación universal es coste-efectiva o dominante. No = El estudio concluyó que la vacunación universal no es coste-efectiva ($RCEI >$ umbral de coste-efectividad en dado país). Sí/No = El estudio concluyó que la vacunación universal es coste-efectiva en al menos uno de los escenarios estudiados pero no en todos.

Los números dentro de las columnas significan el número de estudios.

4.2.5. Coste-efectividad de la vacuna 9-valente

Tres de los 4 estudios relevantes para el contexto español, que evaluaron la vacuna 9-valente (31,54,55) están realizados por el fabricante (MSD) y se basan en el modelo original de Elbasha et al. (49) adaptado para España, Alemania e Italia. El cuarto estudio es el modelo que forma parte del informe de HIQA para Irlanda (26) y está basado en el modelo de Markov de tiempos discretos de Chesson et al. (59).

Los tres modelos del fabricante hacen dos comparaciones cada uno: la vacunación universal con la vacuna 9-valente frente a: (a) la vacunación de niñas con la vacuna 4-valente o (b) la vacunación de niñas con la vacuna 9-valente. El modelo de HIQA determinó que la vacunación de niñas con la vacuna 9-valente es dominante sobre la vacunación de niñas con la vacuna 4-valente y por eso no se hace comparación de la vacunación universal con la estrategia dominada.

En la siguiente tabla (Tabla 8) se pueden observar las enormes diferencias en los precios de la vacuna entre los tres modelos del

fabricante y el modelo de HIQA, donde se utilizó el precio de la vacuna 4-valente negociado con las autoridades sanitarias en Irlanda y se supuso que el precio de la vacuna 9-valente sería 1,1 veces mayor, por no estar disponible (26). También en Italia y España se utilizaron supuestos para los precios de la vacuna 9-valente, utilizando el equivalente al precio estadounidense (120€ por dosis). En Alemania los precios fueron aún más altos. Así, la vacunación completa (administrando 2 dosis e incluyendo el coste de la vacuna y de la administración) costaría 311€ en Alemania, 253,20€ en Italia, 250,76€ en España y 91,68€ en Irlanda.

La vacunación universal con la vacuna 9-valente en comparación con la vacunación de solo niñas con la misma vacuna resultó coste-efectiva solo en Italia (55). Sin embargo, hay que tener en cuenta que los precios utilizados en los tres modelos del fabricante no son precios negociados con las autoridades sanitarias a nivel nacional. A pesar de haber utilizado un precio negociado (reducido) en Irlanda, la vacunación universal no se consideró coste-efectiva, ya que sobrepasó el umbral de coste-efectividad. Los autores estimaron que la vacunación universal sería coste-efectiva (RCEI < 20.000) solo si el precio por dosis fuera inferior a 11€ (26). En el siguiente apartado se puede ver cómo afectaría una disminución del precio al resultado final en el caso de España (véase apartado 4.3.2.).

Tabla 8. Evaluaciones económicas con la vacuna 9-valente

| Estudio | Precio de la vacunación (€/dosis) | | | RCEI (€/AVAC) | | Umbral de CE considerado por los autores (€/AVAC) |
|-----------------------------|-----------------------------------|-----------|----------------|---|---|---|
| | 4-valente | 9-valente | Administración | 9-valente universal vs. 4-valente niñas | 9-valente universal vs. 9-valente niñas | |
| Largeron 2017 Alemania | 140 | 146,5 | 9 | 22.987 | 42.679 | 40.000 |
| Mennini 2017 Italia | 104 | 120 | 6,6 | 13.541 | 16.495 | 25.000- 40.000 |
| De La Fuente 2019 España | 104 | 120 | 5,38 | 30.426 | 53.244 | 30.000 |
| HIQA 2018 Irlanda | 27,20 | 29,92 | 15,92 | | 50.823 | 20.000- 45.000 |

RCEI = Ratio coste-efectividad incremental; AVAC = Años de vida ajustados por calidad; CE = Coste-efectividad.

4.2.6. Influencia de parámetros clave

Precio de la vacuna

En cualquier evaluación económica de un programa de inmunización, el precio de la vacuna suele tener gran influencia sobre el coste-efectividad. Esto se debe sobre todo a que el tamaño de la cohorte que recibe la intervención es normalmente muy grande, mientras que los beneficios de reducción de morbilidad y mortalidad son relativamente pequeños. También influye el hecho de que estos costes incurren al principio del periodo evaluado, por lo tanto no le influye el descuento, mientras que los beneficios ocurren muchos años después y por eso se ven más afectados por el descuento.

El precio de todas las vacunas frente al VPH ha ido disminuyendo a lo largo de los años, a pesar de que la vacuna 9-valente continúa siendo de mayor coste que las vacunas 4- y 2-valente. En los estudios relevantes para nuestro contexto, los precios de la vacunación (2 o 3 dosis) ajustados a EUR 2019 varían entre 27€ (61) y 543€ (70). Estas diferencias enormes se deben a la utilización de precios negociados por las autoridades sanitarias de algunos países, en los que se pueden aplicar grandes descuentos, diferentes entre países y regiones. Un ejemplo es el estudio de Wolff et al. (61), en el que la RCEI se estimaba en 40.000 €/AVAC con el precio de la vacuna del mercado (174€), pero cuando se utilizó el precio de negociación pública con un descuento del 85%, la vacunación universal fue dominante sobre la vacunación de niñas (más efectiva y menos costosa). Algo parecido pasa con el modelo adaptado a España por De La Fuente et al. (31), que está analizado con mayor detalle en la siguiente sección (véase apartado 4.3.).

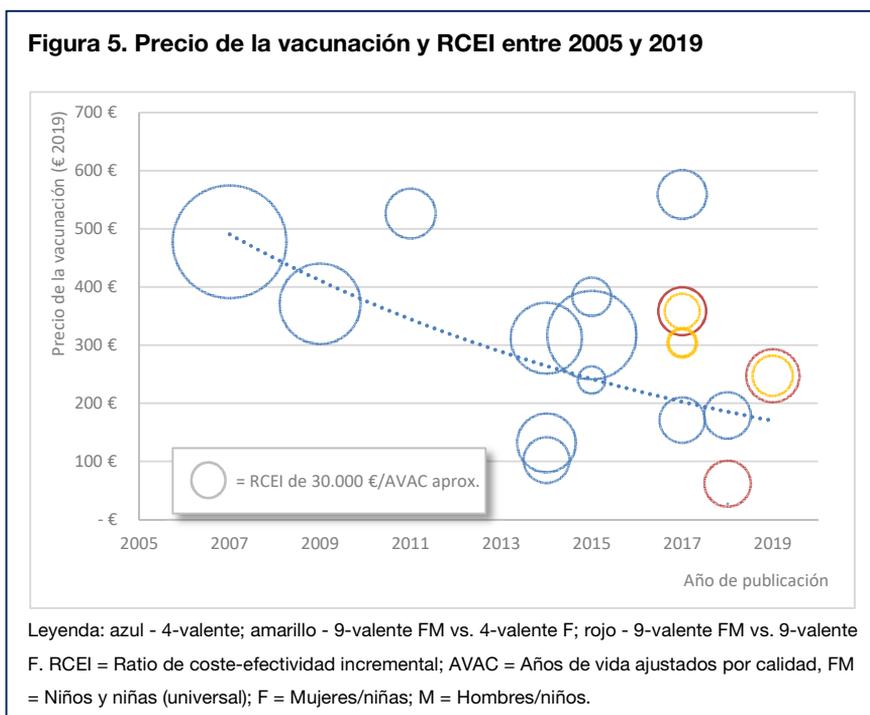
Otro ejemplo de la influencia del precio es el caso de Noruega, donde se realizaron dos estudios con precios muy diferentes (102€ vs. 317€) y las RCEI también variaron sustancialmente (40.000 vs. 150.000 €/AVAC) (69,76). El primer estudio fue financiado por el fabricante de la vacuna, mientras que el segundo fue realizado por una agencia pública.

Por otro lado, dos estudios realizados en Italia no difieren demasiado en el precio de la vacunación, a pesar de que uno evaluó la vacuna 4-valente con 3 dosis (71) y otro la 9-valente con 2 dosis (55). Los resultados de estos dos estudios también son parecidos (14.700 vs. 17.200 €/AVAC). Hay que tener en cuenta que estos dos estudios provienen de la misma organización (el fabricante).

En EE.UU. se realizaron 3 de los estudios relevantes y a pesar de la mayor proximidad de los precios de la vacuna (370 – 526€ por 3 dosis),

las RCEI variaron sustancialmente: 49.000 (58) vs. 128.000 (73) vs. estrategia dominada (52), respectivamente (precios en EUR 2019). Entre las razones que explican esta diferencia de resultados, se encuentran diferencias en las enfermedades incluidas, la tasa de cobertura entre las niñas, opción de vacunarse hasta cierta edad (catch-up) o la frecuencia del cribado cervical.

En la siguiente gráfica se analiza la evolución del precio de la vacuna y sus consecuencias sobre la RCEI, a lo largo del periodo 2005-2019 (Figura 5). El tamaño de los círculos representa la magnitud de la RCEI, mientras que el precio de la vacunación está en el eje Y. El color de los círculos depende del tipo de vacunas comparadas. Solamente 4 estudios incluyeron la vacuna 9-valente (26,31,54,55), entre ellos el modelo adaptado para España. Se puede observar cierta tendencia no solamente en el descenso de los precios, sino también de las RCEI.



Cobertura vacunal

Los análisis de sensibilidad de algunos de los estudios económicos demuestran la influencia de la cobertura vacunal entre las niñas sobre el coste-efectividad de la vacunación universal. Se constata que la mayor

cobertura entre las niñas empeora el coste-efectividad de la inclusión de varones en la inmunización. Al mismo tiempo, se ha observado que la cobertura entre los varones no tiene mayor influencia sobre el coste-efectividad de la vacunación universal.

Así, por ejemplo, en el modelo de HIQA (26), una cobertura del 90% en ambos sexos resultaría en una RCEI de 96.000 €/AVAC (vacunación universal no coste-efectiva). Si la cobertura entre los varones se reduce al 50%, manteniendo la cobertura entre las niñas en el 90%, la RCEI casi no disminuye (94.000 €/AVAC); sin embargo, si se reduce la cobertura entre las niñas al 50%, la RCEI cae por debajo del umbral de coste-efectividad (13.000 €/AVAC – vacunación universal coste-efectiva).

Algo parecido se observa también en el modelo adaptado para España en su análisis de sensibilidad (véase apartado 4.3.2.).

4.2.7. Calidad metodológica de las evaluaciones económicas relevantes

Valoración de los estudios incluidos en el informe de HIQA

La calidad metodológica de los estudios originalmente incluidos en la revisión de HIQA (26) fue evaluada con el cuestionario de Philips (30). En general, la calidad de los estudios fue considerada entre moderada y buena, aunque había áreas de evaluación en las que muchos de los estudios mostraban calidad baja.

Uno de los puntos críticos fue la aplicación de métodos de síntesis sistemática de la evidencia para estimar los parámetros clave de los modelos. Los datos de eficacia se basaban a veces en opiniones de expertos a pesar de la existencia de datos de ensayos clínicos. Prácticamente ningún estudio valoró la calidad de los datos utilizados para estimar los parámetros clave. Algunas variables fueron estimadas usando datos publicados hace 10 años o más, sin indicar si se ha buscado información más actual.

Casi todos los modelos fueron publicados en revistas con revisión por pares, salvo cuando formaban parte de un informe de ETS o similar. Las revistas suelen poner límites a la extensión y al formato y aunque se permitan apéndices con información adicional, el formato no fomenta la transparencia de la presentación de los datos. Dada la complejidad inherente de cualquier modelo dinámico, la brevedad de la información causa problemas con la identificación de cómo se ha realizado el modelo y si cumple todos los requisitos. Además, numerosos estudios adaptan

modelos previamente publicados que se referencian en vez de ofrecer una descripción exhaustiva sobre su estructura.

Otra fuente de sesgos es el conflicto de interés, habitualmente cuando alguno de los autores es empleado del fabricante de la vacuna evaluada o cuando el trabajo está financiado por el fabricante.

Valoración de los nuevos estudios para actualizar el informe de HIQA

De los 5 estudios identificados en la actualización de la revisión sistemática de HIQA, 3 fueron valorados como relevantes para el contexto de España: el modelo desarrollado por la agencia irlandesa HIQA (26), un modelo realizado por la agencia de ETS en Suecia (61) y el modelo del fabricante (MSD) adaptado para España (31).

La calidad del modelo español (31) está analizada al detalle en el siguiente apartado (4.3.). Los otros dos modelos (26,61) fueron valorados a través del cuestionario de Philips (30), al igual que el resto de las evaluaciones económicas identificadas por la revisión de HIQA. Ambos estudios están basados en el modelo de Chesson et al. (59) que no es un modelo dinámico de transmisión, sino un modelo de cohortes tipo Markov que agrega algunos aspectos dinámicos para poder simular la transmisión de la infección y el efecto rebaño en la población.

4.3. Modelo económico del fabricante (De La Fuente et al. 2018)

Los resultados de este apartado se basan en los publicados por De La Fuente et al. en 2019 (31) y los correspondientes a un análisis de sensibilidad adicional no publicado (80), que fue cedido a los autores de este informe por el fabricante de la vacuna 4-valente y 9-valente (MSD España). A continuación, se describen el modelo y sus resultados (sección 4.3.1. y 4.3.2.) y se realiza una valoración crítica (sección 4.3.3. y Anexo 7 y 8). Todos los parámetros utilizados en el modelo se pueden ver en el Anexo 9.

4.3.1. Descripción del modelo

Modelo conceptual

El modelo presentado por De La Fuente et al. (2019) (31), pretende estimar el impacto epidemiológico y el coste-efectividad en tres casos base y dos casos suplementarios:

1. La vacunación femenina con la vacuna 9-valente frente a la vacunación femenina con la vacuna 4-valente.

2. La vacunación universal (femenina y masculina) con la vacuna 9-valente frente a la vacunación femenina con la vacuna 4-valente.
3. La vacunación universal (femenina y masculina) con la vacuna 9-valente frente a la vacunación femenina con la vacuna 9-valente.
4. La vacunación femenina con la vacuna 9-valente frente a la vacunación femenina con la vacuna 2-valente.
5. La vacunación universal (femenina y masculina) con la vacuna 9-valente frente a la vacunación femenina con la vacuna 2-valente.

En el análisis de sensibilidad adicional no publicado (80) se modificaron los costes de la vacuna respecto de los presentados por De La Fuente et al. (31), analizando los mismos casos que en la publicación.

De La Fuente et al. (31) usaron un modelo dinámico de transmisión que simula la historia natural de la infección del VPH y evalúa las consecuencias epidemiológicas de la administración de las vacunas 4-valente y 9-valente respecto de, por un lado (casos base), enfermedades de cuello uterino, verrugas genitales, cáncer de vagina, vulva y ano y, por otro lado (análisis de sensibilidad), cáncer de pene, cabeza y cuello, así como papilomatosis respiratoria recurrente (PRR). El modelo tiene en cuenta el efecto de la inmunidad de grupo (efecto rebaño) y su horizonte temporal es de 100 años.

El modelo original, desarrollado por Merck & Co., Inc. para Estados Unidos (51), fue calibrado para la situación en España y aplicado para obtener una estimación de costes y AVAC.

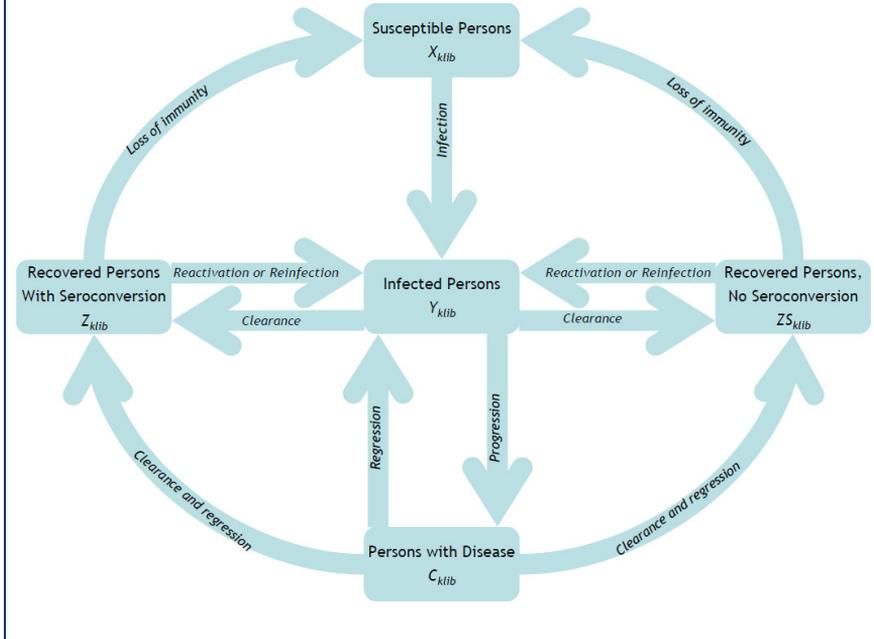
La estructura del modelo dinámico se compone de tres módulos conectados (31,51):

1. Un módulo demográfico que define las características demográficas de la población simulada. Se divide en 19 grupos de edad y se clasifican de acuerdo a su actividad sexual. Los individuos pasan por los sucesivos grupos de edad hasta la muerte, con una ratio adicional de mortalidad en función de la edad y del estado para pacientes con cáncer.
2. Un módulo epidemiológico que simula la transmisión del VPH y la incidencia de las enfermedades relacionadas con el VPH. Los individuos se clasifican en función de su estado en lo que respecta a la infección, enfermedad, cribado y tratamiento. Dentro de este módulo se han creado modelos distintos e independientes para cada combinación del genotipo de VPH y enfermedades asociadas:
 - a. Un modelo específico para el VPH-6 y la neoplasia intraepitelial cervical de grado 1 (NIC1), las verrugas genitales y la PRR.

- b. Un modelo específico para el VPH-11 y las verrugas genitales y la PRR.
 - c. Un modelo distinto para cada enfermedad relacionada con el VPH-16 y el VPH-18 agrupadas de la siguiente manera: NIC y cáncer cervical, neoplasia intraepitelial vulvar y cáncer vulvar, neoplasia intraepitelial vaginal y cáncer vaginal, neoplasia intraepitelial anal y cáncer anal, neoplasia intraepitelial de pene y cáncer de pene, y cáncer de cabeza y cuello.
 - d. Un modelo distinto para dos enfermedades relacionadas con el VPH-31/33/45/52/58: cáncer cervical y anal.
3. Un módulo económico que estima los costes y la calidad de vida asociada a las diferentes estrategias de vacunación y cribado.

La Figura 6 muestra una representación esquemática del modelo de transmisión del VPH empleado en el estudio. Una persona susceptible de ser infectada se encuentra en el compartimento X. Si se infecta con un genotipo determinado del VPH pasa al compartimento Y. Si existe seroconversión, las personas infectadas que superan la infección pasan al compartimento Z, pero si no existe seroconversión pasan al compartimento ZS. Las personas en los compartimentos Z y ZS regresan al compartimento X cuando su inmunidad decrece. Por otro lado, las personas infectadas pueden enfermar y avanzar por diferentes estados de salud pasando al compartimento C. Las personas enfermas pueden regresar al compartimento Y cuando quedan con infección, al compartimento Z cuando quedan sin infección y con seroconversión, o al compartimento ZS cuando quedan sin infección y sin seroconversión.

Figura 6. Diagrama de compartimentos simplificado para individuos no vacunados, que incluye la infección por VPH y las transiciones entre estados de la enfermedad (extraído del apéndice suplementario de Elbasha & Dasbach (2010) (Elbasha & Dasbach, 2010)).



Para el resto de las partes del modelo, en el apéndice suplementario de Elbasha & Dasbach (2010) (Elbasha & Dasbach, 2010) se presentan las diferentes ecuaciones, inputs y parámetros del modelo.

Parámetros demográficos

Todos los datos demográficos se extrajeron del Instituto Nacional de Estadística Español (INE) (81) y el dato total de población en España corresponde a enero de 2018 (31). En cuanto a las ratios de mortalidad por grupo de edad, estas fueron calculadas haciendo una estimación a partir de la mortalidad para cada edad (82).

De La Fuente et al. (31) indican que los datos de comportamiento sexual específicos para España proceden del Informe General de la Encuesta de Salud y Hábitos Sexuales de 2003 (83), que fueron complementados (para aquellos parámetros no cubiertos por dicha encuesta) con datos de la Encuesta Nacional del Estudio de Actitudes y Estilo de Vida Sexual del Reino Unido (84). Estos datos complementarios proceden de entrevistas a adultos entre 16 y 74 años realizadas entre septiembre de 2010 y agosto de 2012 (85). Esta aproximación es justificada por Schmitt (2005) (86) que, en un estudio realizado en 48 países, indicaron que el comportamiento sexual en España es comparable al del Reino Unido. De todas maneras, como los resultados de dicha encuesta no estaban expresados en la forma en que eran requeridos por el modelo, se contactó con los autores para proporcionar datos adicionales que permitieran el uso de dichos datos (82).

Estrategias de cribado, parámetros epidemiológicos, patrones de tratamiento de enfermedades y mortalidad específica

Los datos de cribado femenino de cáncer ginecológico proceden de la Encuesta Europea de Salud en España de 2014 (87). El resto de datos no disponibles para España (31) fueron tomados de estudios procedentes de la adaptación francesa del modelo (seguimiento clínico en mujeres con prueba de Papanicolaou anormal) y de la publicación más reciente de los creadores del modelo aplicado a Estados Unidos (los relacionados con el desempeño diagnóstico, la sensibilidad y la especificidad de la coloscopia).

Los autores suponen que la progresión desde la infección hasta padecer una enfermedad (probabilidad de transmisión genital de la infección del VPH, ratio de recurrencia de los NIC ya tratados, ratio de progresión del cáncer, etc.) sigue una historia natural similar a la del modelo inicial para los Estados Unidos.

Las ratios de histerectomía se obtuvieron de un estudio sobre las variaciones en las tasas estandarizadas de cirugía en Alicante en el período 1994-1995 y se convirtieron para que coincidan con los grupos de edad específicos del modelo. Este aspecto está discutido en el apartado 4.3.3. Además, se usó una calibración del modelo para la

estimación de los parámetros relacionados con el porcentaje de NIC, NI vaginal, NI vulvar y carcinoma in situ que son tratados, así como el porcentaje de población con cada tipo de cáncer que reconoce sus síntomas y solicita tratamiento.

La mortalidad asociada a los cánceres relacionados con el VPH se estimó a partir de los datos de supervivencia del estudio EUROCARE-5 (European Cancer Registry-Based Study on Survival and Care of Cancer Patients 5) para el período 1999-2007. Además, el riesgo relativo de mortalidad estratificado por estado de cáncer fue extrapolado a partir de datos obtenidos por Cancer Research UK y publicados en 2014 (88). La correspondencia entre los estados de cáncer de los dos estudios se hizo en base a la opinión de expertos.

Propiedades de las vacunas y estrategia de vacunación

Las eficacias profilácticas de la vacuna (Tabla 9 y Tabla 10) respecto de la infección y de las enfermedades asociadas se obtuvieron de diversos ensayos clínicos financiados por la industria:

- Un ensayo aleatorizado, internacional, doble ciego, en fase 2b-3 sobre la vacuna 9-valente (comparada con la 4-valente) en 14215 mujeres de entre 16 y 26 años de edad, de 105 lugares de estudio en 18 países (89,90).
- Tres ensayos aleatorizados, internacionales, multicéntricos, doble ciegos y controlados por placebo sobre la vacuna 4-valente en mujeres entre 16 y 26 años de edad (91–93).
- Un ensayo aleatorizado, internacional, doble ciego y controlado por placebo sobre la vacuna 4-valente en 3463 hombres heterosexuales y 602 que tienen sexo con hombres, entre 16 y 26 años de edad en 71 lugares de estudio en 18 países (16,94).

Tabla 9. Supuestos sobre la eficacia de la vacuna para los genotipos 16, 18 y 31/33/45/52/58 (extraído del Informe Técnico no publicado del modelo de transmisión (82))

| Supuesto | VPH 16 | VPH 18 | VPH 31, 33, 45, 52 y 58 |
|--|--------|--------|-------------------------|
| Cáncer cervical | | | |
| Eficacia para prevenir infecciones de cuello uterino por VPH 16/18/31/33/45/52/58 | | | |
| - Hombres | 0,411 | 0,621 | 0,411 |
| - Mujeres | 0,760 | 0,963 | 0,760 |
| Grado de protección de la vacuna frente a infecciones persistentes de cuello uterino por VPH 16/18 | 0,988 | 0,984 | 0,988 |
| Grado de protección de la vacuna frente a NIC por VPH 16/18 | 0,979 | 1 | 0,979 |
| Cáncer de vagina y vulva | | | |

Tabla 9. Supuestos sobre la eficacia de la vacuna para los genotipos 16, 18 y 31/33/45/52/58 (extraído del Informe Técnico no publicado del modelo de transmisión (82))

| Supuesto | VPH 16 | VPH 18 | VPH 31, 33, 45, 52 y 58 |
|--|--------|--------|-------------------------|
| Eficacia para prevenir infecciones vaginales/vulvares por VPH 16/18 | | | |
| - Hombres | 0,411 | 0,621 | |
| - Mujeres | 0,760 | 0,963 | |
| Grado de protección de la vacuna frente a infecciones persistentes de vagina/vulva por VPH 16/18 | 0,988 | 0,984 | |
| Grado de protección de la vacuna frente a NI vaginal o vulvar por VPH 16/18 | 1 | 1 | |
| Cáncer de ano | | | |
| Eficacia para prevenir infecciones anales por VPH 16/18/31/33/45/52/58 | | | |
| - Hombres | 0,411 | 0,621 | 0,621 |
| - Mujeres | 0,760 | 0,963 | 0,760 |
| Grado de protección de la vacuna frente a infecciones persistentes de ano por VPH 16/18/31/33/45/52/58 | | | |
| - Hombres | 0,787 | 0,960 | 0,960 |
| - Mujeres | 0,988 | 0,984 | 0,988 |
| Grado de protección de la vacuna frente a NI anal por VPH 16/18 | 0 | 0 | 0 |
| Cáncer de pene y cabeza/cuello | | | |
| Eficacia para prevenir infecciones de pene o cabeza y cuello por VPH 16/18 | | | |
| - Hombres | 0,411 | 0,621 | |
| - Mujeres | 0,760 | 0,963 | |
| Grado de protección de la vacuna frente a infecciones persistentes de pene o cabeza y cuello por VPH 16/18 | | | |
| - Hombres | 0,787 | 0,960 | |
| - Mujeres | 0,988 | 0,984 | |
| Grado de protección de la vacuna frente a NI de pene o cabeza y cuello por VPH 16/18 | 0 | 0 | |

Fuente: De La Fuente et al. 2019

Tabla 10. Supuestos sobre la eficacia de la vacuna para los genotipos 6 y 11 (extraído del Informe Técnico no publicado del modelo de transmisión (82))

| Supuesto | VPH 6 | VPH 11 |
|---|-------|--------|
| Eficacia para prevenir infecciones por VPH 6/11 | | |
| - Hombres | 0,490 | 0,570 |
| - Mujeres | 0,761 | 0,761 |
| Grado de protección de la vacuna frente a verrugas genitales por VPH 6/11 | | |
| - Hombres | 0,843 | 0,909 |
| - Mujeres | 0,989 | 1 |
| Grado de protección de la vacuna frente a NIC 1 por VPH 6/11 | 1 | 1 |

Fuente: De La Fuente et al. 2019

En los casos base, se asume que la duración de la protección de la vacuna, frente los VPH-6/11/16/18/31/33/45/52/58 es toda la vida, aunque es necesario que sean administradas dos dosis de la vacuna para considerar que la eficacia es completa (31).

Considerando que el efecto de las vacunas ha de ser similar entre España y Estados Unidos, las siguientes variables del modelo se consideraron las mismas en todos los países (82):

- La existencia de inmunidad de grupo (efecto rebaño);
- La efectividad relativa de la vacuna si se reciben menos dosis de las pautadas;
- La duración de la protección;
- El riesgo relativo de que personas con infecciones genitales del VPH transmitan la infección a sus parejas;
- Eficacia de la vacuna frente a la infección del VPH;
- Grado de protección de la vacuna contra infecciones del VPH que se vuelven persistentes.

Para que la modelización sea coherente con el programa de vacunación en España a partir de 2016, se eligió un rango de edad entre 11 y 12 años para recibir la vacunación. La cobertura de vacunación en el grupo de las niñas (77,8%) se extrajo de los datos estadísticos de cobertura de vacunas de 2015 del Ministerio de Sanidad. La cobertura de vacunación para niños en un escenario de vacunación universal, se estimó en un 55%, en base a las suposiciones realizadas por expertos y ante la ausencia de datos disponibles. Estas tasas de cobertura de vacunación se variaron en el análisis de sensibilidad. Además, se estimó una adherencia a la pauta de dos dosis de la vacuna en un 89.5%, a partir de las adherencias, publicadas por el Ministerio de Sanidad en 2015, para una y tres dosis, suponiendo una relación lineal entre dichas dosis (31).

El modelo (31) no considera la existencia de efectos adversos asociados a la administración de la vacuna que supongan costes sanitarios o desutilidad.

Costes y tasas de descuento

Los costes se extrajeron de la literatura y se actualizaron a 2017 usando el Índice de Precios de Consumo Armonizado (IPCA) español publicado por el INE. Se consideró una tasa de descuento del 3% tanto para los costes como para los beneficios, aunque en el análisis de sensibilidad se aplicó una tasa de descuento para los beneficios del 1.5%. De La Fuente et al. (31) emplearon los precios oficiales del fabricante (Precio de Venta

de Laboratorio) por dosis de cada una de las vacunas estudiadas, más un coste por la administración de cada dosis de la vacuna.

Los costes por episodio de atención (desde el diagnóstico hasta la resolución del caso, incluyendo costes de diagnóstico y tratamiento) para cada enfermedad relacionada con el VPH, los de cribado, y los de pruebas diagnósticas provienen de estudios españoles (95–102), excepto los costes por episodio de PRR, para los que se usó una estimación para el Reino Unido extraída de una comunicación en un congreso (no se pudo recuperar el documento).

Además, debido a la ausencia de datos sobre costes para la neoplasia intraepitelial vaginal se presupuso, por un lado, que para el grado 1 son iguales a los costes para la NIC de grado 1. Por otro lado, en base a un estudio francés (103), se supone que los costes para los grados 2 y 3 son el doble que los de los correspondientes grados de la NIC.

Finalmente, cabe destacar que los costes por episodio de cáncer de pene, ano, cabeza y cuello corresponden solo a costes hospitalarios, al haberse obtenido de estudios retrospectivos basados en altas hospitalarias (97,98,104) y la base de datos Oblikue, por lo que pueden estar subestimados. Todos los análisis se realizaron desde el punto de vista del pagador (31).

Utilidades

Los valores de las utilidades de población general en España fueron extraídos de Szende, Janssen, & Cabaes (2014) (105) en el que se recogen los resultados de encuestas EQ-5D representativas a nivel nacional en 20 países, incluida España con datos tomados entre 2001 y 2003. Los datos no están divididos por sexos por lo que se asume la misma utilidad para ambos (82).

De La Fuente et al. (31) indican que los valores de las utilidades para los pacientes de cáncer se obtuvieron de diversas fuentes al no disponerse de datos específicos para España. Estas utilidades corresponden a las que se recogieron para la adaptación del modelo en el Reino Unido. Las utilidades estratificadas por estado de la enfermedad se obtuvieron de la combinación de datos del Reino Unido y de Estados Unidos (51,106–109). Todos los valores se pueden ver en la Tablas A3 y A4 del Anexo 9.

Calibración del modelo

Los autores indican que, a pesar de la precisión en la selección de los datos de entrada del modelo, los resultados epidemiológicos iniciales no eran totalmente consistentes con los datos observacionales españoles proporcionados por la literatura y las autoridades sanitarias. El proceso

de calibración supuso una modificación iterativa de los datos de entrada del modelo para obtener los datos de salida más próximas a los datos observacionales españoles (valores de validación previstos). Se priorizaron los valores de validación con el mayor impacto sobre el coste-efectividad total de la vacuna y aquellos valores de validación de mayor calidad. No se modificaron los parámetros de la historia natural al haber estado ampliamente calibrados en el modelo original (31).

Los valores de validación epidemiológicos se calcularon multiplicando los valores totales de incidencia, prevalencia y mortalidad por el porcentaje de las enfermedades que puede ser atribuible a la infección por el VPH. La incidencia total de cáncer cervical se extrajo de Torné Bladé et al. (2014) (110). Para la estimación de la incidencia de la NIC, los autores no encontraron datos fiables y consistentes para España por lo que, siguiendo la recomendación de expertos, se usaron ratios que relacionan los diferentes grados de NIC con el cáncer cervical basados en datos del Reino Unido (88), que aplicaron a los datos de incidencia de cáncer cervical españoles. La incidencia para otros cánceres se extrajo de la base de datos online GLOBOCAN del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (111). La incidencia de verrugas genitales se obtuvo del estudio de Castellsagué et al. (2009) (102). Los valores esperados de mortalidad para cada enfermedad específica se obtuvieron del Portal Estadístico del INE (112). Las proporciones de las enfermedades que son atribuibles a la infección por el VPH proceden de Hartwig et al. (2012) y (2015) (8) (la segunda referencia no se encuentra, pero existe una posterior del 2017 (113)).

El proceso de calibración se realizó ajustando, en primer lugar, las variables de entrada que afectan al mayor número de salidas (como la mortalidad por todas las causas y el comportamiento sexual). Como consecuencia de este proceso de calibración, las tasas de transmisión en la adaptación del modelo para España difieren de las del modelo original para Estados Unidos. A continuación, se ajustaron variables (como la tasa de mortalidad específica para un tipo de cáncer y la proporción de individuos que siguen tratamiento) que solo afectan a un tipo de salida del modelo con el fin de refinar los resultados que coinciden con cada valor de validación (31). Se estableció un sistema de control para evitar que el proceso de calibración produjera una alta desviación respecto de las entradas iniciales del modelo y se perdiera credibilidad en los datos.

Las salidas del modelo fueron consistentes con los valores de validación en cuanto a tasas de incidencia y mortalidad totales. Sin embargo, la incidencia de la NIC y la incidencia y mortalidad de los cánceres de vagina y vulva fueron significativamente subestimadas, con

más de un 15% de diferencia entre la salida del modelo y los valores de validación (31) (Anexo 9, tablas A5 y A6).

Análisis de sensibilidad determinístico

De La Fuente et al. (31) indican que el modelo dinámico empleado no permite un análisis de sensibilidad probabilístico por lo que se realizó un análisis determinístico para evaluar la incertidumbre de los resultados. Este análisis de sensibilidad determinístico se realizó de modo univariante, es decir, modificando de uno en uno el valor de un parámetro del caso base. Los parámetros modificados fueron: tasa de cobertura de vacunación para niñas y niños (+20%), tasa de cobertura de vacunación para niños (+10%), costes ($\pm 20\%$), tasa de descuento para utilidad (1.5%), y la inclusión de la protección frente al cáncer de cabeza y cuello.

En el análisis de sensibilidad adicional no publicado (80), en lugar de los Precios de Venta de Laboratorio para las vacunas se emplearon los precios utilizados en los concursos públicos a nivel autonómico: 40,00€ para la vacuna 9-valente y 29,16€ para las vacunas 4-valente y 2-valente.

4.3.2. Resultados del modelo

Casos base y suplementarios

La Tabla 11 muestra los resultados de coste-efectividad obtenidos por De La Fuente et al. (2019) (31) para los tres casos base descritos en la Sección 4.3.1. Los costes promedios por persona en función de la vacuna administrada son los siguientes: 424,81€, 428,07€ y 450,42€ para la vacuna 4-valente en niñas, 9-valente en niñas y 9-valente universal, respectivamente.

Los AVAC promedios son ligeramente mayores con la estrategia de la vacunación universal con la vacuna 9-valente que es la estrategia más efectiva.

La RCEI al comparar la vacunación universal con la 9-valente respecto de la vacunación en niñas con la 4-valente es de 30.426€ por AVAC ganado, mientras que al compararla con la vacunación 9-valente en niñas es de 53.244€ por AVAC ganado. Ambos resultados se sitúan por encima del umbral de 25.000€ publicado por Vallejo-Torres et al. (2018) (28,114). Por lo tanto, la vacunación universal con la vacuna 9-valente no se consideraría coste-efectiva frente a las otras dos estrategias de vacunación en las condiciones establecidas en los casos base.

Tabla 11. Resultados de coste-efectividad de los casos base (extraído de De La Fuente et al. (2019))

| | C | E | C incrementa I | E incrementa I | RCEI |
|---------------|--------|----------|-------------------|-------------------|--------|
| Niñas 4-v | 424,81 | 28,60523 | | | |
| Niñas 9-v | 428,07 | 28,60565 | 3,26 | 0,00042 | 7.718 |
| Niñas 4-v | 424,81 | 28,60523 | | | |
| Universal 9-v | 450,42 | 28,60607 | 25,61 | 0,00084 | 30.426 |
| Niñas 9-v | 428,07 | 28,60565 | | | |
| Universal 9-v | 450,42 | 28,60607 | 22,35 | 0,00042 | 53.244 |

C = costes; E = efectividad (AVAC); RCEI = ratio coste-efectividad incremental; v = valente.

La Tabla 12 muestra los resultados de coste-efectividad obtenidos en lo que respecta a los dos casos suplementarios analizados por De La Fuente et al. (2019) (31), en los que usó de comparador la vacuna 2-valente. La estrategia de vacunación con la vacuna 2-valente en niñas queda dominada respecto del uso de la vacuna 9-valente en niñas. En cuanto a la comparación de la vacunación universal con la 9-valente respecto de la vacunación en niñas con la 2-valente, la RCEI es de 10.058€ por AVAC ganado, por lo que sería coste-efectiva.

Tabla 12. Resultados de coste-efectividad de los casos suplementarios (extraído del material suplementario de De La Fuente et al. (2019))

| | C | E | C incrementa I | E incrementa I | RCEI |
|---------------|--------|----------|-------------------|-------------------|-----------|
| Niñas 2-v | 432,17 | 28,60426 | | | |
| Niñas 9-v | 428,07 | 28,60565 | -4,11 | 0,00139 | Dominante |
| Niñas 2-v | 432,17 | 28,60426 | | | |
| Universal 9-v | 450,42 | 28,60607 | 18,24 | 0,00181 | 10.058 |

C = costes; E = efectividad (AVAC); RCEI = ratio coste-efectividad incremental; v = valente.

Análisis de sensibilidad

Las Figura 7, Figura 8 y Figura 9 muestran los resultados descritos por De La Fuente et al. (2019) (31) para el análisis de sensibilidad aplicado a los tres casos base. Por un lado, uno de los parámetros más influyentes en

el coste-efectividad para los tres casos base es la tasa de descuento para los beneficios. Un valor del 1,5%, en vez del 3%, da lugar a que la vacunación universal con la 9-valente llegue a ser coste-efectiva frente a la vacunación en niñas tanto con la 4-valente como la 9-valente (este tema se trata con más detalle en la sección 5.1.).

Por otro lado, la inclusión de la protección frente al cáncer de cabeza y cuello tiene ese mismo efecto sobre el coste-efectividad para la vacuna 9-valente universal. Además, cabe destacar que el incremento de un +20% en la tasa de cobertura de vacunación para niños y niñas da lugar a un incremento de las RCEI, haciendo menos coste-efectivas aún las estrategias principales frente a sus comparadores en los tres casos base.

Figura 7. Diagrama tornado mostrando las RCEI (ICER) en función de los parámetros modificados en el análisis de sensibilidad, para el caso base vacunación femenina con la vacuna 9-valente frente a la vacunación femenina con la vacuna 4-valente (extraído de De La Fuente et al. (2019)).

A) Girls-only vaccination scenario with 4vHPV versus 9vHPV

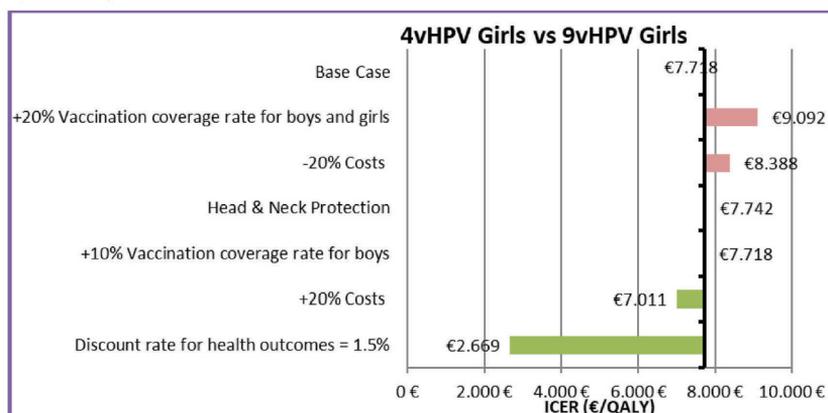


Figura 8. Diagrama tornado mostrando las RCEI (ICER) en función de los parámetros modificados en el análisis de sensibilidad, para el caso base vacunación universal con la vacuna 9-valente frente a la vacunación femenina con la vacuna 4-valente (extraído de De La Fuente et al. (2019))

B) Girls-only vaccination with 4vHPV versus gender-neutral vaccination with 9vHPV

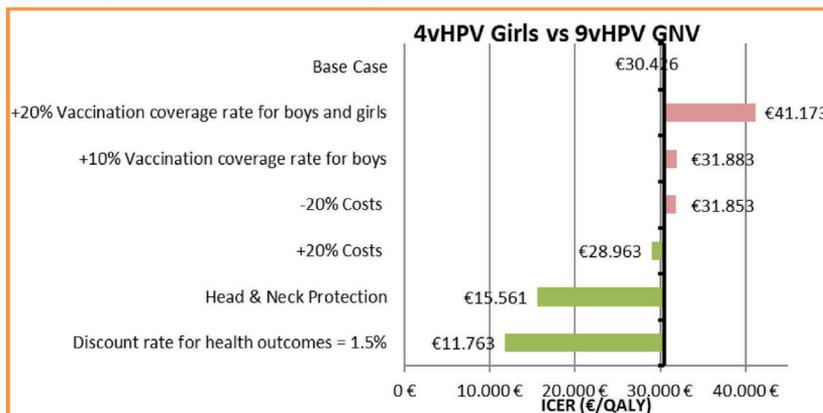
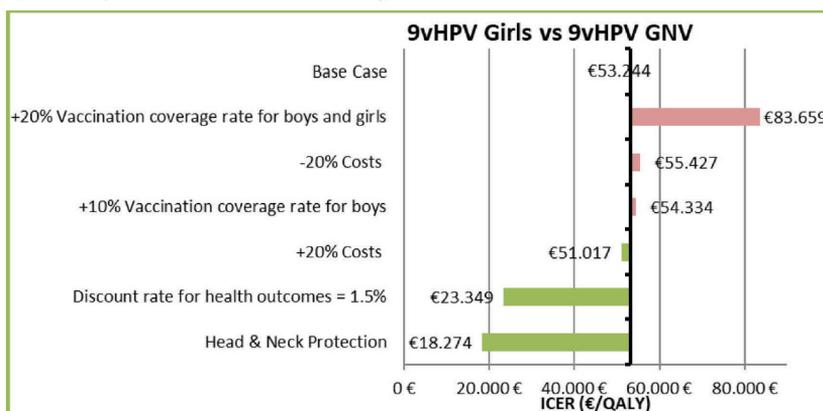


Figura 9. Diagrama tornado mostrando las RCEI (ICER) en función de los parámetros modificados en el análisis de sensibilidad, para el caso base vacunación universal con la vacuna 9-valente frente a la vacunación femenina con la vacuna 9-valente (extraído de De La Fuente et al. (2019))

C) Girls-only vaccination with 9vHPV versus gender-neutral vaccination with 9vHPV



En la Tabla 13, se muestran los resultados del análisis de sensibilidad adicional no publicado (80), en el que se usan los precios procedentes de concursos públicos a nivel autonómico (40,00€ para la vacuna 9-valente y 29,16€ para las vacunas 4-valente y 2-valente), en lugar de los Precios de Venta de Laboratorio. Esta variación en el coste de las vacunas da lugar a que la estrategia de vacunación universal con la 9-valente llegue a ser coste-efectiva frente a la vacunación en niñas tanto con la 4-valente como la 9-valente.

Tabla 13. Resultados de coste-efectividad del análisis de sensibilidad adicional no publicado (con precios de negociación pública) (80)

| | C | E | C incrementa I | E incrementa I | RCEI |
|---------------|--------|----------|----------------------|----------------------|--------|
| Niñas 4-v | 403,23 | 28,60523 | | | |
| Universal 9-v | 410,10 | 28,60607 | 6,87 | 0,00084 | 8.179 |
| Niñas 9-v | 405,00 | 28,60565 | | | |
| Universal 9-v | 410,10 | 28,60607 | 5,10 | 0,00042 | 12.142 |

C = costes; E = efectividad (AVAC); RCEI = ratio coste-efectividad incremental; v = valente.

4.3.3. Valoración crítica del modelo

En este apartado se realiza una valoración crítica sobre la evaluación del coste-efectividad de la vacunación universal con la vacuna 9-valente en España, a partir del análisis realizado por De La Fuente et al. (2019) (31). Se abordan cuestiones de relevancia, estructura del modelo, consistencia, credibilidad, identificación de datos, y análisis de resultados para estimar la fiabilidad del coste-efectividad obtenido por dichos autores. Se usan como base las recomendaciones del grupo de interés de ISPOR (The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research) (29) y del Programa de ETS del Reino Unido sobre buenas prácticas en modelización para ETS (115).

Todas las respuestas de los dos revisores expertos a las preguntas de las dos herramientas utilizadas se pueden ver en el Anexo 7 y 8.

Relevancia

El estudio realizado por De La Fuente et al. (2019) (31) es relevante para los objetivos de este informe, ya que supone la adaptación para España de un modelo de transmisión del VPH originalmente desarrollado para Estados Unidos y evalúa el coste-efectividad de la vacunación universal

respecto de la vacunación en niñas. Se emplea una perspectiva de sistema nacional sanitario (SNS) y un horizonte temporal suficientemente amplio (100 años) para dar cuenta de los costes y beneficios de la estrategia de vacunación.

Una limitación del modelo propuesto por los autores es que se pretende hacer una comparación de la vacunación universal solamente con la vacuna 9-valente, respecto al programa actual de vacunación en España, pero se hacen comparaciones aisladas respecto a la vacunación en niñas con la 4-valente o la 9-valente. Aunque el rango de edad para recibir la vacunación (entre 11 y 12 años) es el adecuado, la situación actual real en España es algo más compleja ya que se está aplicando tanto la vacuna 2-valente, 4-valente como la 9-valente en niñas. La hipotética situación de la vacunación universal también probablemente incluiría, al menos en los primeros años, una mezcla de las tres vacunas disponibles.

Estructura del modelo, consistencia y credibilidad

La estructura del modelo dinámico de transmisión se adecúa al objetivo de la evaluación: se simula la historia natural de las infecciones del VPH, se incluye el efecto rebaño, y se evalúa, en términos de coste-efectividad, las consecuencias epidemiológicas de la administración de la vacuna 9-valente en la población española teniendo en cuenta diversas enfermedades asociadas. Además, el modelo original ha sido ampliamente utilizado en la literatura científica a nivel internacional, con el fin de evaluar el efecto de la vacunación del VPH en diversos países, validándolo y dando muestras de la consistencia en su diseño (50–57).

Sin embargo, hay que tener en cuenta una serie de limitaciones que presenta el modelo. Por un lado, no se considera la existencia de efectos adversos asociados a la administración de la vacuna. Por otro lado, se asume que la duración del efecto de protección de la vacuna es para toda la vida, tras la aplicación de dos dosis de la misma. Aunque una disminución de la protección con el tiempo probablemente tenga un impacto limitado en el coste-efectividad de la vacuna universal (26), hay que tener en cuenta que el seguimiento más largo de los estudios clínicos disponibles no es más de 10 años y por lo tanto la eficacia podría disminuir tras ese tiempo (este tema está discutido en la sección 5.1.). Otras limitaciones, puestas de manifiesto por los autores, son las siguientes:

1. La estructura del modelo en módulos independientes para cada genotipo del VPH y enfermedades asociadas no permite la interacción en la historia natural de los diferentes genotipos del

VPH (efecto de la influencia de la inmunidad cruzada), ni permite considerar los efectos del tratamiento en la prevalencia de otros genotipos del VPH y sus enfermedades asociadas.

2. El modelo solo tiene en cuenta la transmisión heterosexual de la enfermedad, no tiene en cuenta la transmisión entre homosexuales y heterosexuales o entre HSH.

Identificación de datos

Las fuentes consultadas para la identificación de los datos empleados en la modelización son, en general, adecuadas y están bien documentadas y justificadas en el artículo de De La Fuente et al. (2019) y en los informes técnicos no publicados (31,80,82).

Únicamente, habría que hacer un inciso en lo que respecta a las suposiciones relativas a la eficacia de la vacuna. Aunque se indican los ensayos clínicos de los que se extrajeron, la presentación de los valores empleados en el modelo (Tabla 4 de De La Fuente et al. 2019 (31)) no permite establecer una clara relación entre ellos y las fuentes citadas.

Otro aspecto a destacar en cuanto a la eficacia de la vacuna, es que los valores de eficacia para VPH-31/33/45/52/58 no proceden de una fuente primaria, sino que se asume que son los mismos que los de la vacuna 4-valente para VPH-16/18. Además, hay algunas incongruencias en los datos presentados en la Tabla 4 de De La Fuente et al. (31) y los mismos datos de eficacia presentados en el Informe Técnico no publicado del modelo de transmisión (82). En el presente informe se han tomado como válidos los valores del Informe Técnico no publicado del modelo de transmisión (82) por considerarlo una corrección de los datos presentados por De La Fuente et al. (31).

Se ha intentado en la medida de lo posible la particularización de datos para España. Cuando no ha sido factible (por ausencia de datos o antigüedad de los mismos) se justifica el uso de datos procedentes de otros países. Además, se ha realizado una calibración del modelo para ajustar los resultados epidemiológicos iniciales con los datos observacionales españoles. Sin embargo, la particularización de los datos para España presenta una serie de limitaciones:

1. Se presupone que la progresión desde la infección hasta padecer una enfermedad sigue una estructura de historia natural similar a la del modelo inicial para los Estados Unidos. No se ha tenido en cuenta que la prevalencia del VPH es más baja en la población española que en la americana. Los datos epidemiológicos de la encuesta nacional americana de Salud (U.S. National Health and Nutrition Examination Survey) dan

cifras en torno al 26,8% cuando en España los estudios indican una prevalencia del 9,6% (116,117). La solución que han dado los autores a esta diferencia en la epidemiología del VPH y validar la adaptación a la situación española ha consistido en la calibración del modelo a la incidencia de riesgos asociados al VPH. La solución es razonable ya que el objetivo final de la vacuna es evitar los cánceres asociados al VPH. Si el modelo ajusta los eventos que se pretenden evitar a la situación basal gracias a la calibración, el impacto de la vacuna también estará ajustado a la historia natural en población española.

2. Los datos de comportamiento sexual en España se han supuesto comparables a los del Reino Unido; la suposición se justifica con bibliografía.
3. Las tasas de histerectomías totales o parciales se han tomado de un estudio centrado en la provincia de Alicante entre 1994 y 1995 (118). Aparte del hecho de extender resultados provinciales a nivel estatal y la antigüedad de los mismos, cabe destacar que estas tasas se refieren a histerectomías por condiciones no malignas que, a priori, no parecen estar relacionadas con las enfermedades asociadas al VPH. Su uso por parte de De La Fuente et al. (31) se justificaría por la necesidad de obtener datos segmentados por edad, que este estudio sí proporciona. Un estudio realizado por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones en julio de 2018 (119), presenta resultados de conizaciones e histerectomías realizadas en España en mujeres con lesiones preneoplásicas entre 2011 y 2015. Estas tasas son aproximadamente la mitad de las empleadas por De La Fuente et al. (31). La incidencia sobre la ratio del coste-efectividad por el uso de diferentes tasas de histerectomías es incierta.
4. Algunos datos correspondientes a cribado han tenido que tomarse de las adaptaciones del modelo para Francia y Estados Unidos.
5. Resulta llamativo que, en base a un estudio francés, los costes por episodio de atención asociados a la neoplasia intraepitelial vaginal de grado 2 y 3 se presupone que son el doble de los correspondientes grados de la NIC. Sin embargo, para la neoplasia intraepitelial vaginal de grado 1 se suponen iguales que para la NIC de grado 1, sin justificación aparente.
6. La fuente empleada para los datos de utilidad para la población general corresponde a datos para España entre 2001 y 2003 y no están discriminados por sexo (105). Teniendo en cuenta que la utilidad en las mujeres suele ser algo inferior a la de los

hombres, y que el comparador de la evaluación incluye solamente mujeres, habría sido conveniente el uso de una fuente de datos más reciente y que discriminara por sexo como la Encuesta Nacional de Salud de España de 2011-12 basados en EQ-5D.

7. Tras la calibración del modelo, la incidencia de la NIC, la incidencia y mortalidad, y los cánceres de vagina y vulva se subestimaron significativamente, con una diferencia >15% entre los resultados del modelo y los objetivos de calibración. Cabe destacar que el sentido del error determina que se subestima también el beneficio de la vacuna.

Por último, hay que señalar que se ha detectado una errata en la presentación de los costes correspondientes a la PRR (Tabla 5 de De La Fuente et al. (2019) (31). Los valores originales de los costes y los actualizados a 2017 presentan el mismo valor. Esta errata ha sido corregida en el Informe Técnico no publicado del modelo de transmisión (82), donde sí aparecen corregidos los costes actualizados a 2017.

Análisis de sensibilidad

La realización de un análisis de sensibilidad determinístico univariante resulta una limitación importante a la hora de reflejar todo el rango de posibles resultados de coste-efectividad.

Por otro lado, el precio real de la vacuna es un dato que no es público, por lo que parece razonable que no aparezca en el artículo de De La Fuente et al. (2019) (31). Pero, en cualquier caso, se podría haber asumido una reducción estimada e incluir ese escenario en el análisis de sensibilidad. Así mismo, en el análisis de sensibilidad adicional no publicado, en el que se consideran precios de la vacuna negociados con las comunidades autónomas, no queda completamente claro si los autores han empleado los casos base de De La Fuente et al. (31) o han añadido, por ejemplo, la protección frente a los cánceres de cabeza y cuello, mejorando así aún más el coste-efectividad de la vacunación universal con la vacuna 9-valente.

Presentación de los resultados

Antes de realizar el análisis de los resultados, hay que indicar que se han detectado una serie de erratas en la presentación de los resultados por parte de los autores, que exponemos a continuación. Tanto en Tabla 3 como en la Tabla A2-2 de De La Fuente et al. (2019) (31), aunque en las

tablas se indica el parámetro QALYs/person (AVAC/person), los valores mostrados expresan, en realidad, AVACs por cada 1000 personas. Además, el valor indicado en la Tabla A2-2 para los QALYs/person (en realidad AVACs por cada 1000 personas) de la vacuna universal 9-valente, en lugar de ser 28,604.07 debería ser 28,606.07. A pesar de estas erratas en la presentación de los resultados, los cálculos mostrados en esas mismas tablas son correctos. Por otro lado, también en la tabla A2-2, en la comparación de la vacuna 9-valente con la 2-valente en niñas, donde se indica “Strongly dominated” (fuertemente dominada), en realidad es la vacuna 2-valente la que queda dominada por la 9-valente y no al revés. En el análisis de los resultados que realizamos a continuación, hemos tenido en cuenta los valores corregidos de cada una de las magnitudes anteriormente expuestas, obviando las erratas producidas.

Los resultados se presentan en el artículo publicado por separado para la vacuna 2-valente y la 4-valente, cada una comparada con la 9-valente universal y 9-valente en niñas. Esta forma de presentación puede llevar a la conclusión de que la vacunación universal con la vacuna 9-valente tiene la RCEI sobre 30.000 €/AVAC (lo que los autores toman como el umbral de coste-efectividad), porque se compara con la vacunación de niñas con la vacuna 4-valente. Sin embargo, estas dos alternativas no se deberían haber comparado desde el punto de vista teórico de la economía de la salud.

Cuando hay más de 2 opciones de comparación, el análisis coste-efectividad ordena todas las alternativas (según sus costes o efectos) y analiza los costes y efectos incrementales según ese orden. Este método permite identificar opciones dominadas que serán eliminadas en el segundo paso del análisis. Según la teoría, existen dos tipos de dominancia: la estricta y la extendida. Una intervención estará estrictamente dominada si existe otra opción más barata y a la vez más efectiva. Una intervención padecerá dominancia extendida cuando su RCEI no aumenta al aumentar la efectividad o, dicho de otro modo, cuando su RCEI es mayor que la RCEI de la siguiente opción más efectiva (120).

Los datos que proporciona el artículo de De la Fuente et al. (2019) (31) y el análisis adicional (80) fueron suficientemente transparentes como para crear una nueva tabla con los resultados de todas las estrategias consideradas ordenadas por sus costes (Tabla 14). Se presentan dos escenarios: uno con los precios publicados (78,03€, 104€ y 120€ por dosis de la vacuna 2-, 4- y 9-valente) y otro con los negociados a nivel autonómico (29,16€, 29,16€ y 40€ por dosis de la vacuna 2-, 4- y 9-valente). En la Tabla 14 se puede ver, que la opción con la vacuna 2-

valente en niñas queda estrictamente dominada por la 4-valente (es más cara y menos efectiva) y queda fuera del análisis. Por lo tanto, la vacunación universal con la vacuna 9-valente se debe comparar con la vacunación de niñas con la vacuna 9-valente, porque es la opción inmediatamente anterior.

Tabla 14. Análisis coste-efectividad en España

| Precios publicados | | | | | |
|---------------------------|----------|----------|----------------------|----------------------|-------------|
| | C | E | C incremental | E incremental | RCEI |
| Niñas 4-v | 424,81 | 28,60523 | | | |
| Niñas 9-v | 428,07 | 28,60565 | 3,26 | 0,00042 | 7.761,90 |
| Niñas 2-v | 432,17 | 28,60426 | 4,10 | -0,00139 | Dominada |
| Universal 9-v | 450,42 | 28,60607 | 22,35 | 0,00042 | 53.214,29 |
| Precios negociados | | | | | |
| | C | E | C incremental | E incremental | RCEI |
| Niñas 4-v | 403,23 | 28,60523 | | | |
| Niñas 9-v | 405,00 | 28,60565 | 1,77 | 0,00042 | 4.214,29 |
| Universal 9-v | 410,10 | 28,60607 | 5,10 | 0,00042 | 12.142,86 |
| Niñas 2-v | 418,08 | 28,60426 | 7,98 | -0,00181 | Dominada |

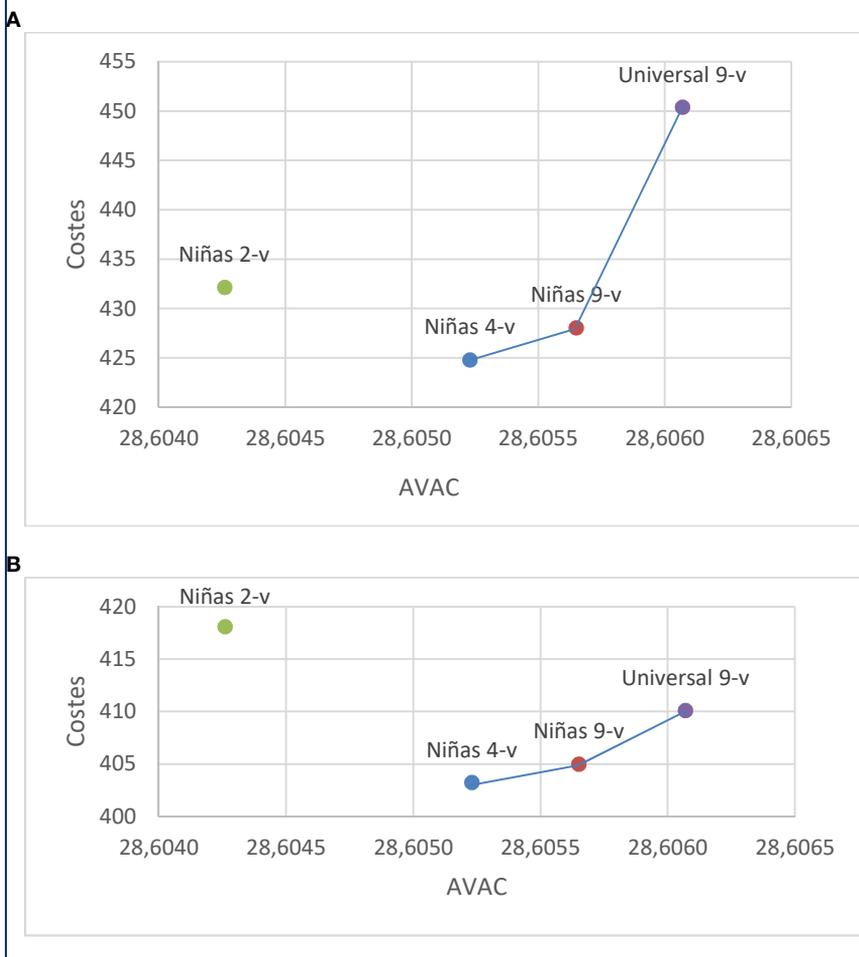
C = costes; E = efectividad (AVAC); RCEI = ratio coste-efectividad incremental; v = valente.

Este análisis permite crear un gráfico de la frontera eficiente, que conecta los puntos que representan las opciones más razonables desde una perspectiva eficiente: los que tienen mayor efectividad y menor coste. Las opciones fuera de la frontera son las opciones dominadas (120), en este caso la vacunación de niñas con la vacuna 2-valente (

Figura 10).

De las 3 opciones que quedan, la elección de la opción óptima depende del umbral de coste-efectividad (o de disponibilidad a pagar); que en España fue estimado en 25.000 (28,114). Así, en el caso de los precios publicados, la opción óptima sería la vacunación de niñas con la vacuna 9-valente (la RCEI de la universal está por encima del umbral); mientras que, con los precios negociados, la opción óptima sería la vacunación universal con la vacuna 9-valente.

Figura 10. Coste-efectividad y frontera eficiente con precios publicados (A) y negociados (B)



En cuanto a los resultados obtenidos a partir del análisis de sensibilidad realizado por De La Fuente et al. (31), hay que comentar una serie de aspectos relacionados con el modo en que se ha realizado dicho análisis de sensibilidad. En el apartado de análisis del modelo, los autores indican que en el análisis de sensibilidad se ha incluido la cobertura de vacunación, la tasa de descuento, el horizonte temporal, los cánceres de pene, cabeza y cuello, y la PRR. Sin embargo, en el apartado de los resultados del análisis de sensibilidad, no se muestran resultados respecto de la variación en el horizonte temporal, ni la inclusión del cáncer de pene y la PRR.

Aunque la vacuna 9-valente ha sido autorizada para la prevención del cáncer de ano, no hay evidencia directa de la eficacia de la vacuna contra los cánceres anal, de pene y de cabeza y cuello (véase la sección 5.1). De La Fuente et al. (31) incluyen el cáncer de ano en el caso base y los cánceres de pene, cabeza y cuello en el análisis de sensibilidad, pero no quedan totalmente claros los criterios de inclusión para el caso base o para el análisis de sensibilidad.

Un último comentario a tener en cuenta es sobre la evolución temporal en España de la tasa de cobertura de vacunación. Se ha visto en el análisis de sensibilidad la fuerte influencia de la tasa de cobertura de vacunación en niñas en cuanto al coste-efectividad. En el estudio de De La Fuente et al. (2019) (31), la tasa de cobertura de la vacunación en niñas en España se ha tomado de la estadística correspondiente a 2016 (77,8%). Actualmente ya hay datos publicados de 2017 y 2018 (121) comprobándose que la cobertura, aunque varía (81,8% en 2017 y 76,3% en 2018), se mantiene en valores en torno al valor adoptado en el modelo.

4.4. Análisis del impacto presupuestario

4.4.1. Impacto anual

Vacuna 9-valente

El impacto presupuestario anual de la estrategia de vacunación universal de adolescentes (niños y niñas) frente al VPH en comparación con vacunar solo a niñas con la vacuna 9-valente se estima en un total de 16,3 millones en el primer año para el conjunto del país, asumiendo una tasa de cobertura del 70,2% en niños y del 80% en niñas para dos dosis, y un coste de la vacuna de 45 €/dosis (parámetros utilizados en el modelo desarrollado en este informe para España – véase la sección 5) (Tabla 15).

Tabla 15. Impacto presupuestario anual de la vacunación universal con la vacuna 9-valente por CC.AA. (cobertura en varones 70.2% y precio vacuna 45€/dosis)

| | Vacunar solo niñas | Vacunar ambos sexos | Coste incremental |
|----------------------|--------------------|---------------------|-------------------|
| Andalucía | 3.463.412 € | 6.714.363 € | 3.250.951 € |
| Aragón | 460.783 € | 899.798 € | 439.015 € |
| Asturias | 284.077 € | 553.408 € | 269.330 € |
| Illes Balears | 436.096 € | 850.085 € | 413.989 € |

Tabla 15. Impacto presupuestario anual de la vacunación universal con la vacuna 9-valente por CC.AA. (cobertura en varones 70.2% y precio vacuna 45€/dosis)

| | Vacunar solo niñas | Vacunar ambos sexos | Coste incremental |
|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Andalucía | 3.463.412 € | 6.714.363 € | 3.250.951 € |
| Canarias | 798.079 € | 1.534.446 € | 736.367 € |
| Cantabria | 190.882 € | 379.703 € | 188.820 € |
| Castilla y León | 727.651 € | 1.402.259 € | 674.608 € |
| Castilla - La Mancha | 768.532 € | 1.507.496 € | 738.964 € |
| Cataluña | 2.940.998 € | 5.714.285 € | 2.773.287 € |
| Comunitat Valenciana | 1.899.759 € | 3.667.825 € | 1.768.066 € |
| Extremadura | 376.794 € | 718.007 € | 341.212 € |
| Galicia | 791.163 € | 1.535.741 € | 744.578 € |
| Madrid | 2.487.368 € | 4.793.767 € | 2.306.399 € |
| Murcia | 633.100 € | 1.233.728 € | 600.628 € |
| Navarra | 254.368 € | 482.082 € | 227.714 € |
| País Vasco | 757.303 € | 1.461.021 € | 703.718 € |
| La Rioja | 110.457 € | 215.180 € | 104.723 € |
| Ceuta | 44.841 € | 82.188 € | 37.347 € |
| Melilla | 44.572 € | 85.297 € | 40.725 € |
| TOTAL | 17.470.234 € | 33.830.676 € | 16.360.442 € |

Vacuna 2-valente

Manteniendo los mismos supuestos del apartado anterior, pero utilizando la vacuna 2-valente a un precio de 27,09 €/dosis, el impacto presupuestario anual de la estrategia de vacunación universal de adolescentes en comparación con vacunar solo a niñas se estima en un total de 9,8 millones en el primer año para el conjunto del país (Tabla 16).

Tabla 16. Impacto presupuestario anual de la vacunación universal con la vacuna 2-valente por CC.AA. (cobertura en varones 70.2% y precio vacuna 27,09€/dosis)

| | Vacunar solo niñas | Vacunar ambos sexos | Coste incremental |
|-----------|--------------------|---------------------|-------------------|
| Andalucía | 2.084.974 € | 4.042.046 € | 1.957.072 € |
| Aragón | 277.391 € | 541.678 € | 264.287 € |

Tabla 16. Impacto presupuestario anual de la vacunación universal con la vacuna 2-valente por CC.AA. (cobertura en varones 70.2% y precio vacuna 27,09€/dosis)

| | Vacunar solo niñas | Vacunar ambos sexos | Coste incremental |
|----------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| Andalucía | 2.084.974 € | 4.042.046 € | 1.957.072 € |
| Asturias | 171.015 € | 333.151 € | 162.137 € |
| Illes Balears | 262.530 € | 511.751 € | 249.221 € |
| Canarias | 480.444 € | 923.736 € | 443.293 € |
| Cantabria | 114.911 € | 228.581 € | 113.670 € |
| Castilla y León | 438.046 € | 844.160 € | 406.114 € |
| Castilla - La Mancha | 462.656 € | 907.513 € | 444.856 € |
| Cataluña | 1.770.481 € | 3.440.000 € | 1.669.519 € |
| Comunitat Valenciana | 1.143.655 € | 2.208.031 € | 1.064.376 € |
| Extremadura | 226.830 € | 432.240 € | 205.410 € |
| Galicia | 476.280 € | 924.516 € | 448.236 € |
| Madrid | 1.497.395 € | 2.885.847 € | 1.388.452 € |
| Murcia | 381.126 € | 742.704 € | 361.578 € |
| Navarra | 153.129 € | 290.213 € | 137.084 € |
| País Vasco | 455.896 € | 879.534 € | 423.638 € |
| La Rioja | 66.495 € | 129.538 € | 63.043 € |
| Ceuta | 26.994 € | 49.477 € | 22.483 € |
| Melilla | 26.832 € | 51.349 € | 24.516 € |
| TOTAL | 10.517.081 € | 20.366.067 € | 9.848.986 € |

4.4.2. Impacto a 5 años

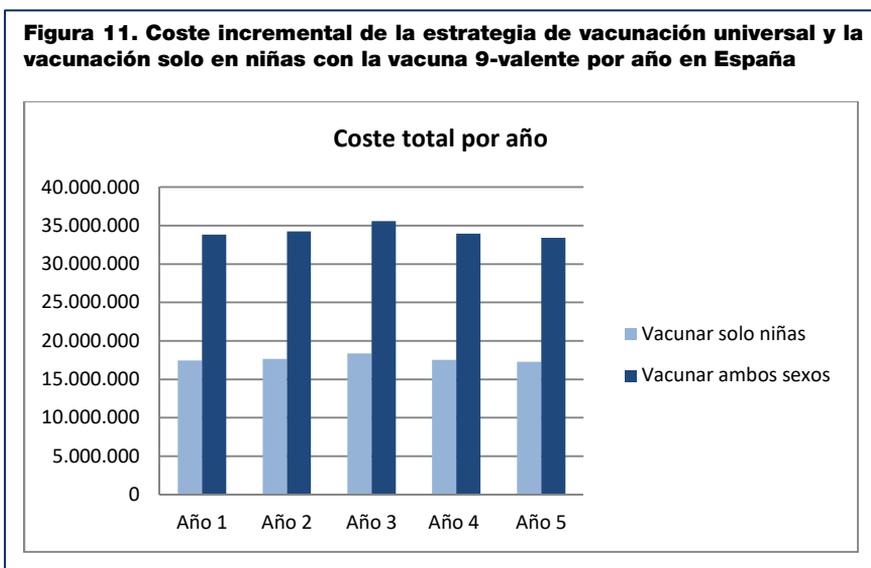
Vacuna 9-valente

El impacto presupuestario, acumulado a cinco años, de vacunar a los varones de 12 años de edad con la vacuna 9-valente, se estima en un total de 82,7 millones para el total de España (Tabla 17 y Figura 11) bajo estos supuestos.

Tabla 17. Impacto presupuestario a 5 años de la vacunación universal de adolescentes con la vacuna 9-valente (cobertura en varones 70.2% y precio vacuna 45€/dosis) en España

| | Vacunar solo niñas | Vacunar ambos sexos | Coste incremental |
|-----------|--------------------|---------------------|-------------------|
| Año 1 | 17.470.234 € | 33.830.676 € | 16.360.442 € |
| Año 2 | 17.677.810 € | 34.233.561 € | 16.555.752 € |
| Año 3 | 18.362.981 € | 35.576.643 € | 17.213.662 € |
| Año 4 | 17.523.853 € | 33.976.230 € | 16.452.378 € |
| Año 5 | 17.282.540 € | 33.423.997 € | 16.141.456 € |
| Acumulado | 88.317.418 € | 171.041.107 € | 82.723.690 € |

Figura 11. Coste incremental de la estrategia de vacunación universal y la vacunación solo en niñas con la vacuna 9-valente por año en España



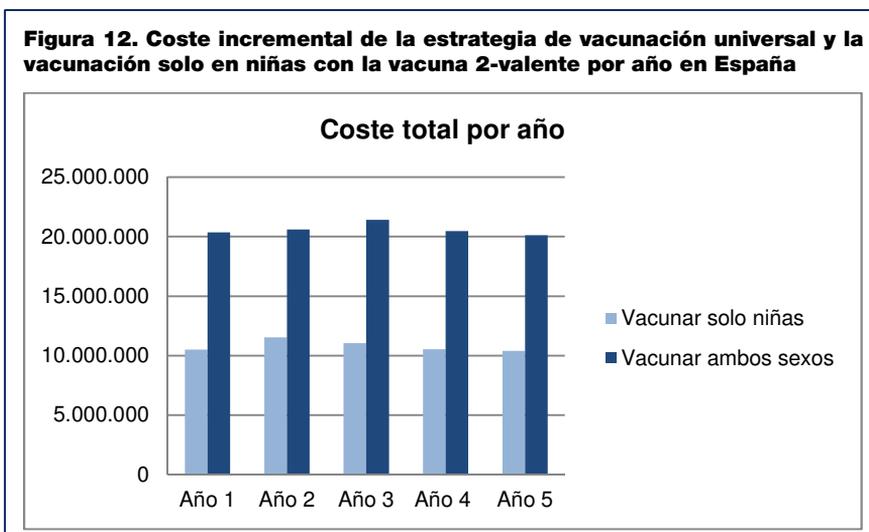
Vacuna 2-valente

El impacto presupuestario, acumulado a cinco años, de vacunar a los varones de 12 años de edad con la vacuna 2-valente, se estima en un total de 49,8 millones para el total de España (Tabla 18, Figura 12).

Tabla 18. Impacto presupuestario a 5 años de la vacunación universal de adolescentes con la vacuna 2-valente (cobertura en varones 70.2% y precio vacuna 27,09€/dosis) en España

| | Vacunar solo niñas | Vacunar ambos sexos | Coste incremental |
|-----------|--------------------|---------------------|-------------------|
| Año 1 | 10,517,081 € | 20,366,067 € | 9,848,986 € |
| Año 2 | 11,523,310 € | 20,608,604 € | 9,966,563 € |
| Año 3 | 11,054,515 € | 21,417,139 € | 10,362,625 € |
| Año 4 | 10,549,359 € | 20,453,691 € | 9,904,331 € |
| Año 5 | 10,404,089 € | 20,121,246 € | 9,717,157 € |
| Acumulado | 54,048,354 € | 102,966,747 € | 49,799,661 € |

Figura 12. Coste incremental de la estrategia de vacunación universal y la vacunación solo en niñas con la vacuna 2-valente por año en España



4.4.3. Análisis de sensibilidad – coste de la vacuna

La Tabla 19 muestra el análisis de sensibilidad del coste incremental anual de la vacunación universal en comparación con la estrategia de vacunar solo a niñas al variar el precio de la vacuna y la tasa de cobertura de vacunación en varones para las dos dosis recomendadas. Empleamos un rango de precios de la vacuna desde los 10€ a los 150€, y una tasa de cobertura en varones desde el 10% al 100%.

El coste incremental anual para el conjunto del país de añadir a los varones en la estrategia de vacunación contra VPH a los 12 años de edad con una pauta de dos dosis varía desde los 518.000€ aproximadamente, si el precio de la vacuna es de 10€ y la cobertura no supera el 10%, a los

77 millones cuando el precio asciende a los 150€ por vacuna y la cobertura alcanzada es del 100% en la pauta de dos dosis. La Tabla 19 permite identificar el coste que tendría la estrategia ante diferentes situaciones en cuanto a los dos parámetros más importantes en la determinación del impacto presupuestario de la estrategia de vacunación.

Tabla 19. Impacto presupuestario anual según el precio de la vacunación y la cobertura en varones

| Precio | Cobertura | | | | | | | | | |
|--------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 10% | 20% | 30% | 40% | 50% | 60% | 70% | 80% | 90% | 100% |
| 10€ | 517.899 € | 1.035.799 € | 1.553.698 € | 2.071.598 € | 2.589.497 € | 3.107.396 € | 3.625.296 € | 4.143.195 € | 4.661.095 € | 5.178.994 € |
| 20€ | 1.035.799 € | 2.071.598 € | 3.107.396 € | 4.143.195 € | 5.178.994 € | 6.214.793 € | 7.250.591 € | 8.286.390 € | 9.322.189 € | 10.357.988 € |
| 30€ | 1.553.698 € | 3.107.396 € | 4.661.095 € | 6.214.793 € | 7.768.491 € | 9.322.189 € | 10.875.887 € | 12.429.585 € | 13.983.284 € | 15.536.982 € |
| 40€ | 2.071.598 € | 4.143.195 € | 6.214.793 € | 8.286.390 € | 10.357.988 € | 12.429.585 € | 14.501.183 € | 16.572.780 € | 18.644.378 € | 20.715.976 € |
| 50€ | 2.589.497 € | 5.178.994 € | 7.768.491 € | 10.357.988 € | 12.947.485 € | 15.536.982 € | 18.126.479 € | 20.715.976 € | 23.305.473 € | 25.894.969 € |
| 60€ | 3.107.396 € | 6.214.793 € | 9.322.189 € | 12.429.585 € | 15.536.982 € | 18.644.378 € | 21.751.774 € | 24.859.171 € | 27.966.567 € | 31.073.963 € |
| 70€ | 3.625.296 € | 7.250.591 € | 10.875.887 € | 14.501.183 € | 18.126.479 € | 21.751.774 € | 25.377.070 € | 29.002.366 € | 32.627.662 € | 36.252.957 € |
| 80€ | 4.143.195 € | 8.286.390 € | 12.429.585 € | 16.572.780 € | 20.715.976 € | 24.859.171 € | 29.002.366 € | 33.145.561 € | 37.288.756 € | 41.431.951 € |
| 90€ | 4.661.095 € | 9.322.189 € | 13.983.284 € | 18.644.378 € | 23.305.473 € | 27.966.567 € | 32.627.662 € | 37.288.756 € | 41.949.851 € | 46.610.945 € |
| 100€ | 5.178.994 € | 10.357.988 € | 15.536.982 € | 20.715.976 € | 25.894.969 € | 31.073.963 € | 36.252.957 € | 41.431.951 € | 46.610.945 € | 51.789.939 € |
| 110€ | 5.696.893 € | 11.393.787 € | 17.090.680 € | 22.787.573 € | 28.484.466 € | 34.181.360 € | 39.878.253 € | 45.575.146 € | 51.272.040 € | 56.968.933 € |
| 120€ | 6.214.793 € | 12.429.585 € | 18.644.378 € | 24.859.171 € | 31.073.963 € | 37.288.756 € | 43.503.549 € | 49.718.341 € | 55.933.134 € | 62.147.927 € |
| 130€ | 6.732.692 € | 13.465.384 € | 20.198.076 € | 26.930.768 € | 33.663.460 € | 40.396.152 € | 47.128.844 € | 53.861.536 € | 60.594.229 € | 67.326.921 € |
| 140€ | 7.250.591 € | 14.501.183 € | 21.751.774 € | 29.002.366 € | 36.252.957 € | 43.503.549 € | 50.754.140 € | 58.004.732 € | 65.255.323 € | 72.505.914 € |
| 150€ | 7.768.491 € | 15.536.982 € | 23.305.473 € | 31.073.963 € | 38.842.454 € | 46.610.945 € | 54.379.436 € | 62.147.927 € | 69.916.418 € | 77.684.908 € |

4.5. Análisis de los aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes

Tras aplicar las estrategias de búsqueda en las bases de datos electrónicas se localizaron 1716 referencias bibliográficas, 1007 referencias una vez eliminados los duplicados (Anexo 4).

Tras la revisión de títulos y resúmenes, fueron seleccionadas un total de 43 referencias. En la segunda criba a texto completo, se eliminaron 21 referencias porque no trataban aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes, que fueran relevantes para este informe, 2 por estar incluidas en una revisión sistemática previamente seleccionada y otro, por no poderse encontrar. Las búsquedas manuales proporcionaron 1 referencia adicional (122). Finalmente, se incluyeron 20 estudios para realizar la extracción de evidencia para esta sección del informe.

De ellos, 4 fueron revisiones sistemáticas, una de ellas de estudios cualitativos (123–126), un estudio transversal (127) y 11 revisiones narrativas (128–136). Se han añadido referencias adicionales para contextualizar el análisis en España que no parten de investigaciones publicadas.

Las principales características de los estudios pueden verse en el Anexo 10. Las tablas que desarrollan los resultados de las valoraciones de las limitaciones metodológicas de las revisiones sistemáticas pueden verse en el Anexo 11. Un resumen de los principales hallazgos puede verse en la Tabla 20. Los hallazgos de la revisión se han dividido en 3 temas:

1. Aspectos éticos de la universalización de la vacuna frente al VPH.
2. Aceptabilidad de la vacuna VPH.
3. Necesidades de información y consentimiento informado.

4.5.1. Aspectos éticos de la universalización de la vacuna frente al VPH

El análisis de los aspectos éticos de la universalización de la vacunación frente al VPH procede de ocho revisiones narrativas (128,130–134,136,137) y cuatro artículos que recogen argumentaciones éticas (122,138–140). Siete de estos documentos presentan conflictos de interés (122,128,130,131,133,137,140) y cuatro no realizan declaración por lo

que no puede evaluarse la existencia de conflicto (122,132,134,138). Solo un autor declara no tener conflictos de interés (136). A ellos se ha añadido, un informe de Grupo de Expertos de Inmunización de la Organización Mundial de la Salud (OMS) encontrado de forma manual (141). Se desconocen los conflictos de interés de este grupo experto.

Reducción de desigualdades

No es equitativo financiar programas de vacunación que protejan solo a las mujeres del cáncer cervical, mientras que excluyen a los hombres, que pueden padecer otros tipos de cáncer (de pene, anales, orales, etc.) relacionados con el VPH (132,137).

La vacunación de los dos sexos tendría en cuenta la ética de la prevención dirigida no sólo a aumentar la protección individual frente a la infección, sino también a aumentar la protección comunitaria (122,128). La visión inicial de la protección comunitaria por extensión se basa en una visión heteronormativa, y por ello no alcanza suficiente protección para todos los hombres (130,134). Existen muchas dificultades para determinar en la población adolescente, cuál será su comportamiento sexual en el futuro, ya que éste puede cambiar a lo largo del curso de la vida (131,140). A esto hay que añadir que muchas personas pueden tener reservas a la hora de divulgar información personal sobre sus prácticas sexuales a los profesionales sanitarios (130). Por todo ello, el enfoque de la vacunación selectiva puede tener una efectividad limitada. Por otro lado, hay que tener en cuenta que también en el caso de que se decidiera extender a los varones la estrategia de vacunación frente el VPH, la estrategia de vacunación selectiva seguiría siendo recomendable para la población de riesgo de menores de 26 años como medida de prevención en grupos poblacionales que por edad no puedan beneficiarse de la cobertura universal de la vacunación frente al VPH.

La vacunación selectiva refuerza la desigualdad socioeconómica. Dado que no todos los adolescentes varones están en la misma situación socioeconómica, no todos tienen las mismas posibilidades de acceder a la vacunación si ésta no es financiada públicamente. Se podrían exacerbar así las desigualdades sociales ya existentes, ya que las familias con menores recursos serían las que más dificultades tendrían para vacunar a los varones, siendo estos jóvenes consecuentemente los más susceptibles de contraer la enfermedad (122,132,134,138,140).

Por otra parte, desde un enfoque utilitarista, vacunar a toda la juventud reduciría el sufrimiento generado por el VPH. En este sentido, habría que tener en cuenta las múltiples influencias de la infección por VPH que afectan a la calidad de vida de las personas, como la reducida

fertilidad o la ansiedad ante el diagnóstico y el impacto socioeconómico de dichas consecuencias (132). Adicionalmente, se protegería a las personas que por diversas razones no puedan ser vacunadas (122,132,133,138).

Perspectiva de género

La no discriminación es otro elemento clave que apoya la vacunación universal de los dos sexos. El principio de no discriminación expresa una dedicación política a promover la igualdad de oportunidades entre los ciudadanos. La diferenciación basada en el sexo puede tener sentido para algunos procedimientos, pero no para la vacunación contra una enfermedad que afecta a los dos sexos, puesto que sería discriminación ilegítima (138). Para evitar cualquier forma de discriminación, se debe vacunar de manera universal a todos los jóvenes, sin importar sexo, y más allá del binarismo de género (132).

En lo concerniente a la justicia, otro aspecto a señalar es que la responsabilidad de la transmisión de la infección es de ambos sexos. La vacunación de toda la juventud sin importar el sexo valora y fomenta la responsabilidad por la salud sexual y reproductiva en ambos sexos (132,137,139,140). De otro modo, la falta de atención a la equidad de género y los problemas de justicia social perpetúan estereotipos discriminatorios de roles de género (139).

En el caso del VPH, con la introducción solo de la vacunación para las niñas se podía indirectamente estar enviando el mensaje de que el VPH es una enfermedad limitada a mujeres, o de que son las mujeres las únicas responsables de transmitir el VPH (138).

El proceso de feminización del VPH lleva a sesgos directos e indirectos de género, con las consecuentes desigualdades en salud (130). En general, hablamos de feminización cuando la construcción social de un problema se concentra en las mujeres. La consecuencia principal de este proceso para las mujeres ha sido que refuerza la creencia de que las mujeres son las responsables de la salud sexual y reproductiva en parejas heterosexuales, mientras que la salud sexual y reproductiva de los hombres permanece mínimamente atendida (130,135). Son las mujeres las que cargan con el cribado y el tratamiento, mientras que en los hombres falla obtener la prevención que necesitan, ya que no hay cribado de las otras patologías oncológicas relacionadas con VPH en varones (128).

Justicia global y disponibilidad de vacunas de VPH

En noviembre de 2019, el Grupo de Asesores Expertos en Inmunización (SAGE) de la OMS recomendó priorizar las dosis en niñas preadolescentes debido a la escasez de dosis existente en el mercado mundial. Ante las limitaciones del suministro SAGE recomienda suspender temporalmente la implementación de los programas de vacunación universal (ambos sexos), de los grupos de edad mayores de 15 años y de las cohortes multiedad. Estas limitaciones a corto plazo posibilitarán que se asignen dosis en países con mayores cargas de enfermedad por VPH y, por tanto, una distribución de los suministros más equitativa a nivel global (141).

4.5.2. Aceptabilidad de la vacuna frente al VPH

El análisis de la aceptabilidad de la vacuna frente al VPH procede de cuatro revisiones sistemáticas (123–126) - una de ellas mixta (125) y otra cualitativa (123) -, además de un estudio transversal (127). Las revisiones son de calidad moderada-alta e incluyen datos ricos y coherentes entre sí. Los estudios incluidos en dichas revisiones provienen de 24 países que pueden verse en la tabla 19. Sólo se han extraído aquellos hallazgos relevantes para el contexto español teniendo en cuenta la existencia de un programa de vacunación de financiación pública. En España sólo se ha encontrado un estudio de carácter descriptivo (127) con mayores limitaciones metodológicas y contextuales debido a que el estudio se realizó en la Comunidad Valencia tras el episodio de desinformación que relacionó la vacuna de VPH con problemas de seguridad que resultaron no estar vinculados.

Los padres tienen, en general, una predisposición positiva a vacunar a sus hijos del VPH para protegerles del posible daño (123,126). El rango de disposición a ser vacunado en Europa (en países que no tenían programa nacional de vacunación) estaba entre el 40 y el 75% de los niños y adolescentes varones entrevistados (125). Las cifras de vacunación de VPH son subóptimas para ambos sexos y son dos veces menores en los chicos que en las chicas (124). La recomendación por parte de los profesionales sanitarios y una autoridad sanitaria puede influir positivamente en la intención de vacunar (126).

Falta de conocimiento

La aceptabilidad queda reducida por la falta de conocimiento tanto de la existencia como de los objetivos y beneficios de la vacuna del VPH en los adolescentes (123,125). El aumento de conocimiento está asociado a mayor aceptabilidad (123,125,126). Las revisiones sistemáticas sobre aceptabilidad muestran que el conocimiento era entre bajo y moderado (5–65% había oído sobre el HPV; 1–45% había oído sobre la vacunación del VPH), y el conocimiento entre los niños era significativamente menor que entre las niñas (123,125,126). En un estudio realizado en la Comunidad Valenciana, los adolescentes de ambos sexos afirmaron conocer para qué servía la vacuna frente al VPH, si bien este conocimiento en las niñas es significativamente mayor - 79,85% (IC del 95%, 73,06-86,64) en comparación con el de los varones, que fue del 56,41% (IC del 95%, 45,61-67,41) (127).

Una revisión sistemática con estudios de Estados Unidos, Gran Bretaña, Canadá y Sudáfrica muestra que padres, madres, niños y adolescentes varones en edad de vacunación recibían mensajes contradictorios que atribuyeron principalmente a los medios de comunicación. Estos mensajes confusos incluían información contradictoria sobre quién debía vacunarse y contra qué protege la vacunación. Estas contradicciones suponen un reto para la aceptabilidad de la vacuna (123). A estas barreras se unen las preocupaciones sobre los efectos secundarios y la seguridad de la vacuna (125,126). Estas preocupaciones mostraron una asociación relativamente consistente con la no aceptabilidad de la vacuna, aunque la fuerza de la asociación era baja. Entre un 11 y 29% del total de participantes de los estudios incluidos en una RS señalaban estas barreras como razones de la no aceptación de la vacuna (126).

Aceptabilidad de la seguridad de la vacuna

En España, la introducción de la vacuna en las niñas estuvo seguida de un debate social y mediático acerca de la seguridad de la misma. Uno de los problemas principales que saltó a la prensa fue la posibilidad de efectos adversos graves asociados a la administración de la vacuna, lo que hizo que se cuestionara su valor. En el mes de febrero de 2009 se declararon dos episodios temporalmente relacionados con la administración de la vacuna. A partir de estos casos, la vacunación pasó a realizarse en la Comunidad Valenciana sólo en los centros de salud. La repercusión de ello fue el retraso en la administración de la segunda y la

tercera dosis de vacuna en las niñas de la cohorte de 1994 y unas bajas coberturas vacunales en dicha Comunidad Autónoma. En este escenario, el 52,56% de los niños tenía una actitud favorable a vacunarse, mientras que en las niñas fue del 33,58% (127). Es probable que estas cifras de baja aceptabilidad asociadas a dicho contexto no sean las aplicables al resto del Comunidades Autónomas ni al momento actual. En ese contexto se creó la Asociación de Afectadas por la vacuna del papiloma (AAVP).

La evidencia generada en los últimos años sobre seguridad y efectividad de la vacuna del VPH para varones ha sido previamente discutida en el apartado 4.1. de este informe.

4.5.3. Necesidades de información y consentimiento informado

Los padres de niños varones en edad de vacunación a menudo expresaban la necesidad de recibir más información sobre la vacuna del VPH antes de su administración (126). Específicamente, se requería información sobre la transmisión sexual del VPH, los beneficios de la vacuna para los niños, y la efectividad y seguridad de la vacuna. Las necesidades de información percibidas no eran las mismas por parte de los padres que por parte de los niños en edad de vacunación. Mientras que los primeros sugerían enfatizar la capacidad de protección contra el cáncer, pero no tanto la necesidad de tres dosis, los segundos querían que se les recordara la importancia de realizar la serie completa (123). También hay diferencias entre las preferencias de niños y niñas para la recepción de la información: los varones contestaron que el anuncio audiovisual es el medio que consideraban más idóneo para recibir la información; por contra, las mujeres contestaron que preferían una información individualizada, bien a través de los profesionales sanitarios, bien mediante carta (127).

En términos éticos, el consentimiento informado debe seguir un proceso sólido para garantizar que la decisión de vacunar se tome sobre la base de información clara, relevante y actualizada sobre los beneficios y riesgos asociados con la vacuna, por lo que se debe proporcionar una información adecuada para padres e hijos, incluyendo los efectos adversos y la probabilidad de que ocurran (26).

Por otro lado, las inquietudes de los padres que tienen preocupaciones sobre la seguridad de la vacuna deben abordarse adecuadamente, y no deben descartarse, ya que los padres pueden percibir que una vacuna ha causado daño, puesto que, en ocasiones, la

conurrencia de la vacunación y un período de mala salud podrían percibirse como causalmente relacionados (26).

Tabla 20. Principales hallazgos de la revisión sobre aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes

| Principales hallazgos de la revisión | Estudios que contribuyen a los hallazgos (autor y año de publicación) |
|--|---|
| Aspectos éticos de la universalización de la vacuna frente al VPH | |
| La vacunación a varones de VPH evitaría desigualdades socio-económicas | Malmqvist, 2011; Malmqvist, 2012; Luyten, 2014; Shani, 2016; Law, 2017 |
| La vacunación de ambos sexos supondría una mayor protección comunitaria. | Malmqvist, 2011; Navarro-Illana, 2014; Luyten, 2014; Prue, 2017; Law, 2017. |
| Una estrategia de vacunación sólo de niñas hace que varias poblaciones masculinas sean más vulnerables, especialmente los hombres que tienen sexo con hombres. | Malmqvist, 2011; Georgousakis, 2012; Shani, 2016; Daley, 2017. |
| Ante la escasez de dosis a nivel global, la OMS recomienda limitar temporalmente la ampliación de la vacunación a varones para fomentar que las dosis lleguen a los países con más carga de la enfermedad. | WHO SAGE, 2019 |
| Aceptabilidad de la vacuna VPH | |
| Los padres tienen, en general, una predisposición positiva a vacunar a sus hijos del VPH para protegerles del posible daño. | Lacombe-Duncan 2018; Radisic, 2017 |
| La aceptabilidad queda reducida por la falta de conocimiento tanto de la existencia como de los objetivos y beneficios de la vacuna del VPH para los niños. El aumento de conocimiento está asociado a mayor aceptabilidad. | Lacombe-Duncan 2018; Prue, 2016; Portero-Alonso 2012, Radisic, 2017 |
| Necesidades de información y consentimiento informado | |
| Los padres demandan más información sobre el VPH y su vacunación sobre la transmisión del VPH, los riesgos y beneficios de la vacuna para los niños, su periodicidad, la efectividad y seguridad de la vacuna. | Radisic, 2017; Lacombe-Duncan 2018; Asociación de Afectadas por la VPH |
| El consentimiento informado debe seguir un proceso sólido para garantizar que la decisión de vacunar se tome sobre la base de información clara, relevante y actualizada sobre los beneficios y riesgos asociados con la vacuna. | Informe HIQA |

4.6. Necesidades de investigación

Un área de investigación futura son las pautas alternativas a la de 2 dosis de la misma vacuna. Por un lado, los estudios en curso están investigando

si una dosis única es suficiente para conferir protección, con algunos resultados recientes prometedores (142,143). Sin embargo, la duración de la protección podría verse reducida (144). Por otro lado, la pauta mixta, que combina dos vacunas diferentes, muestra resultados prometedores a corto plazo (145). Ambos cambios en la pauta vacunal mejorarían probablemente el coste-efectividad de una estrategia universal y conllevarían la necesidad de nuevos estudios económicos.

Otro tema importante para futuras investigaciones es la cuestión de cómo integrar la protección primaria contra el cáncer cervical con la detección actual y futura basado en citología. Esta investigación debe abordar cómo evaluar las cohortes vacunadas y si las cohortes negativas para el VPH no vacunadas se beneficiarían de la vacunación en el momento de la detección (26).

Es imprescindible establecer una vigilancia epidemiológica que combine datos del cribado, la virología del VPH, registros oncológicos y datos de laboratorios sobre las citologías e histologías, para poder responder cuestiones sobre la duración de la protección de la vacuna, la protección cruzada y el reemplazo de los subtipos del virus.

El ECDC en su informe sobre la vacuna frente al VPH (19), identificó las siguientes áreas para las que se necesita más evidencia, relacionadas con la vacunación en varones:

- Más datos de eficacia y efectividad de todas las vacunas existentes en varones;
- Evidencia adicional sobre la protección cruzada;
- Evidencia adicional y actualizada sobre la fuerza y la duración de la protección de la vacuna;
- Efectos de la vacunación según los patrones de transmisión sexual (ej. número de parejas sexuales, subgrupos de la población con diferentes patrones y cobertura vacunal);
- Eficacia de la dosis única de la vacuna para los que no cumplen la pauta completa;
- Eficacia y efectividad de la vacuna 2-valente en hombres;
- Eficacia de la vacuna en infecciones orales del VPH en hombres;
- Efectividad de la vacunación frente al VPH terapéutica;
- Vigilancia continua del posible reemplazo de serotipos;
- Vigilancia de efectos adversos de la vacuna y su caracterización;
- Factores que afecten la cobertura vacunal, incluidas las razones por la cobertura más baja en niños que en niñas.

5. Modelo de coste-efectividad

La revisión sistemática de las evaluaciones económicas mostró grandes variaciones de resultados y reveló que la ratio de coste-efectividad de la vacunación de varones depende en gran medida de parámetros que son específicos para cada país, como la cobertura vacunal o el precio de la vacuna.

A pesar de la existencia de un modelo adaptado para España en 2019 por el fabricante de la vacuna 4-valente y 9-valente (MSD) (31), que fue valorado críticamente en el apartado “4.3.3. Valoración crítica del modelo” de este informe, desde el Ministerio de Sanidad se solicitó la realización de un modelo de coste-efectividad *de novo*, sobre todo para proporcionar a la toma de decisiones un modelo adaptado al contexto de España, sin conflicto de intereses.

Este capítulo describe el modelo económico y sus resultados de coste-efectividad de la vacunación universal en España.

5.1. Características de la evaluación

5.1.1. Pregunta de investigación

El objetivo del análisis fue determinar el coste-efectividad de la vacunación frente al VPH en varones adolescentes en España, dado que la población femenina adolescente ya se está vacunando.

5.1.2. Tipo de evaluación económica

Se llevó a cabo un análisis de coste-utilidad, con los beneficios medidos en términos de los años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados gracias al programa de vacunación frente al VPH.

5.1.3. Perspectiva del estudio

Los costes y resultados en salud fueron medidos desde la perspectiva del sistema nacional sanitario (SNS), por lo que se incluyeron solamente los costes sanitarios directos. Aunque la perspectiva social es más amplia al incluir también pérdidas de productividad debidas a la morbilidad y

mortalidad de las enfermedades asociadas al VPH, la perspectiva del sistema sanitario es la más adecuada para informar la toma de decisiones.

5.1.4. Tecnología

La tecnología evaluada es la inmunización frente al VPH de los adolescentes de 12 años en la atención primaria. El objetivo del programa es disminuir la infección por VPH y así reducir la incidencia de las enfermedades atribuibles al VPH. Una descripción completa de la tecnología se encuentra en el primer capítulo de este informe.

5.1.5. Comparadores

La vacunación universal (niños y niñas) se comparó con dos alternativas posibles: una vacunación de niñas (la actual) y un escenario sin vacunación. En la situación actual de España se están vacunando niñas a los 12 años con una de las tres vacunas disponibles: bivalente (2-valente), tetravalente (4-valente) y nonavalente (9-valente).

Por razones de simplificación, no se tomaron en cuenta aquellas personas que se vacunan fuera del rango de edad recomendada (programa de catch-up), aunque el sistema lo permite.

Por lo tanto, las estrategias incluidas en la evaluación fueron las siguientes:

- No vacunar (escenario teórico)
- Vacunar solo a niñas con la vacuna 4-valente
- Vacunar a todos los adolescentes con la vacuna 4-valente
- Vacunar solo a niñas con la vacuna 9-valente
- Vacunar a todos los adolescentes con la vacuna 9-valente

En un análisis adicional se estudiaron dos escenarios más con la vacuna 2-valente:

- Vacunar solo a niñas con la vacuna 2-valente
- Vacunar a todos los adolescentes con la vacuna 2-valente

Además, como parte del análisis de sensibilidad, se valoró el coste-efectividad de una pauta mixta, que consistiría en una dosis de la vacuna 2-valente y una de la 9-valente.

5.1.6. Población diana y horizonte temporal

La población diana del programa de la vacunación frente al VPH son todos los adolescentes de 12 años en España. No se modelizaron colectivos que ya se están vacunando en la actualidad, como los hombres que tienen sexo con hombres (HSH).

El modelo sigue la cohorte hasta la edad máxima de 99 años.

5.1.7. Medidas de resultados

Los beneficios de la inmunización fueron medidos con AVAC. El beneficio se consigue con la reducción de la incidencia de las enfermedades atribuibles a la infección por VPH. Por otro lado, los posibles efectos adversos reducen estos beneficios.

En el caso base se consideraron las siguientes enfermedades atribuibles al VPH: neoplasia intraepitelial cervical (NIC), cáncer cervical, cáncer anal, neoplasia intraepitelial vulvar (NIV), cáncer vulvar, neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa) y papilomatosis respiratoria recurrente (PRR). El cáncer de pene y de cabeza y cuello fueron considerados solamente en un escenario, ya que la efectividad de la vacuna en estas enfermedades todavía no ha sido suficientemente demostrada.

5.1.8. Descuento

Costes y beneficios fueron descontados con una ratio del 3%, tal como recomiendan las guías de evaluación económica en España (146). La ratio de descuento fue modificada en el análisis de sensibilidad univariante para poder observar su influencia sobre el coste-efectividad.

5.2. Descripción del modelo económico

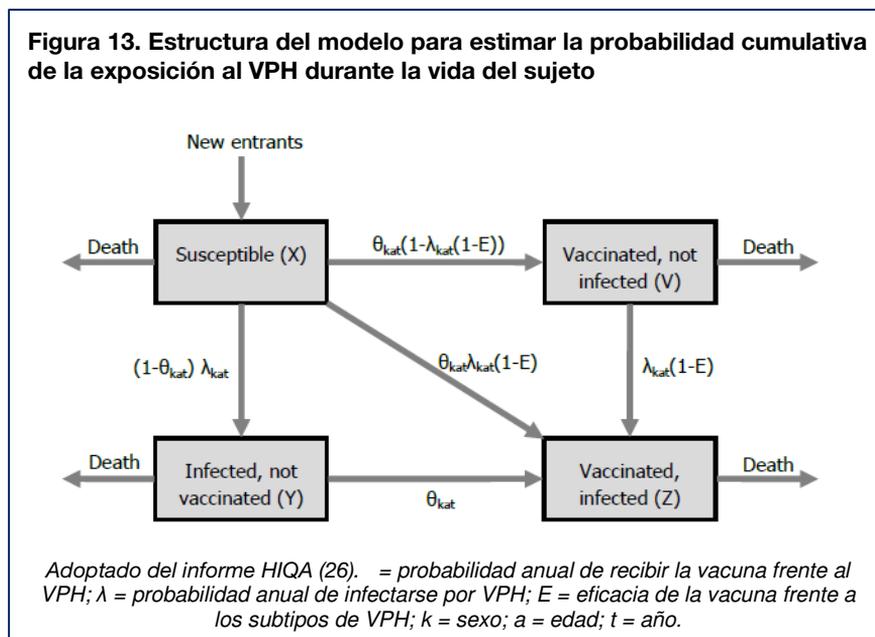
El modelo utilizado para estimar el coste-efectividad de la vacunación universal en España es una adaptación de un modelo poblacional desarrollado por la agencia de ETS de Irlanda (HIQA, Health Information and Quality Authority) en 2018 como parte de su informe sobre la extensión de la vacunación frente al VPH a niños (26). El autor del modelo irlandés ha cedido a los autores de este informe el código del programa R, y ha colaborado durante su adaptación al contexto de España y revisado los resultados. A su vez, el modelo irlandés está basado en el modelo de Chesson et al., originalmente desarrollado para evaluar la

vacuna 4-valente en Estados Unidos (58), y en su posterior adaptación para Noruega (76).

5.2.1. Estructura del modelo

El modelo utilizó un enfoque de Markov de tiempos discretos. La población se mueve entre cinco estados mutuamente excluyentes: susceptibles; vacunados y no infectados; infectados y no vacunados; vacunados e infectados; y muertos (Figura 13). Las probabilidades de transición entre estados dependen de la edad y el sexo del individuo, la probabilidad anual de recibir la vacuna frente al VPH, la probabilidad anual de contraer la infección por VPH y la eficacia de la vacuna contra la infección por VPH.

El modelo está calculado por separado para cada genotipo de VPH incluido en las vacunas evaluadas. Los genotipos 6 y 11 fueron combinados, al igual que los cinco genotipos adicionales contra los que protege la vacuna 9-valente (genotipo 31, 33, 45, 52 y 58).



Se utilizaron los siguientes supuestos para simplificar la realidad para poder ser modelizada:

- El modelo utiliza tiempos discretos simulando transiciones anuales entre un conjunto limitado de estados mutuamente excluyentes.
- Las probabilidades de adquisición de VPH fueron estimadas según la edad del individuo (a diferencia de los modelos de transición dinámicos más complejos).
- Los efectos de la vacuna en términos de reducción de las enfermedades asociadas al VPH fueron estimados a través de la reducción de la adquisición de la infección por VPH. Esta simplificación se basó en el supuesto de que la reducción de la incidencia de las enfermedades atribuibles a un determinado genotipo de VPH es proporcional a la reducción de la exposición acumulada a este genotipo a lo largo de la vida del individuo.
- El efecto del cribado del cáncer cervical está reflejado en las incidencias observadas de la NIC y del cáncer cervical, introducidas en el modelo.
- Se supuso que los individuos que no completan las dos dosis de la vacuna no están protegidos frente el VPH. Aunque existe una hipótesis de que una sola dosis podría proporcionar suficiente protección (142), se necesitan estudios que la confirmen.
- El modelo asumió una población heterosexual y, por lo tanto, los mismos efectos de la vacuna en la población de HSH como en la población heterosexual.

Estos supuestos permiten simplificar el modelo, reduciendo la cantidad de datos requeridos y facilitando el análisis probabilístico, gracias a menor demanda computacional (en comparación con los modelos de transición dinámicos). Una revisión de los modelos de vacunación frente el VPH encontró que el modelo de Chesson et al. da resultados similares a los modelos de transmisión dinámicos (64). El modelo no necesita calibración debido a que se asume que la reducción de la incidencia de enfermedades atribuibles al VPH es proporcional a la reducción de la exposición a la infección.

El modelo original se desarrolló y validó con los resultados de otros modelos más complejos diseñados para la población de EE. UU. (validación de apariencia y validación interna). Algunos de los parámetros del modelo no se basaron en datos observados, sino que se derivaron del proceso de validación y calibración de otros modelos. Estos parámetros incluyen la probabilidad de adquisición anual de la infección por VPH y ϵ , un término utilizado para reflejar la mezcla sexual entre grupos de edad. En ausencia de datos locales, se asumió que estos parámetros son aplicables en el contexto español, y estos supuestos fueron testeados en el análisis de sensibilidad.

Los beneficios y costes totales de las estrategias a comparar se calcularon mediante la realización de 10.000 simulaciones. En cada simulación se utilizaron valores aleatorios de parámetros individuales. El resumen de las iteraciones proporciona una estimación de los costes y beneficios promedios, así como la incertidumbre asociada con estos valores.

El modelo original de EEUU se desarrolló como un modelo determinístico en Microsoft Excel (58). El modelo de Irlanda fue construido en R 3.4.2, y adaptado para España en R 4.0.3 (147).

5.2.2. Medidas de resultados del modelo

Una vez calculados los costes y beneficios de todas las estrategias a comparar, se ordenaron según sus resultados. La ratio coste-efectividad incremental (RCEI) se calculó comparando las dos estrategias más beneficiosas para la población entera, con la siguiente fórmula:

Ecuación 1. Ratio coste-efectividad incremental

$$RCEI = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

Su interpretación nos permite indicar cuál es el coste incremental por unidad de efectividad ganada, en nuestro caso por AVAC. Se considera que una estrategia es coste-efectiva frente a otra si la RCEI obtenida es inferior al valor de disponibilidad a pagar que haya establecido el financiador por cada unidad de AVAC ganado. En España, este valor se estima entre 20.000 y 25.000 €/AVAC (28).

Se estimó el caso base, utilizando los valores esperados de los parámetros del modelo, y se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico y determinístico para cuantificar la incertidumbre en torno a la decisión a tomar.

5.2.3. Parámetros epidemiológicos

El modelo utiliza datos epidemiológicos de España. Solamente para aquellos parámetros donde no había datos locales o por su carácter global, como la eficacia de las vacunas o la probabilidad de adquisición de la infección, se mantuvieron los valores originales del modelo de Irlanda. A continuación, se detallan las fuentes y el método de cálculo de todos los parámetros usados en el modelo.

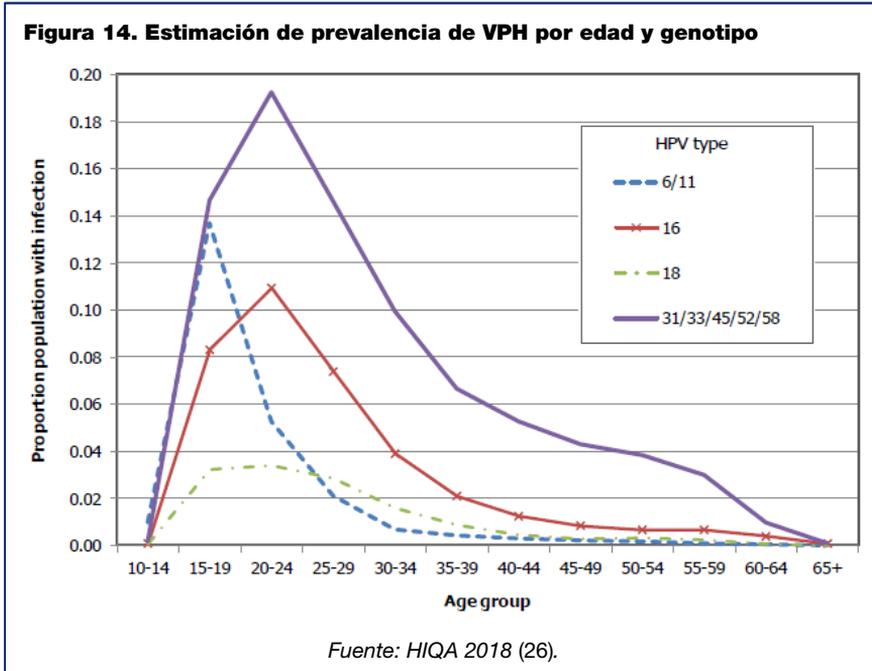
Población

La población modelizada fueron todos los adolescentes (niñas y niños) de 12 años en España: según el Instituto Nacional de Estadística (INE), a 1 de enero de 2020 había 245.693 niñas de 12 años y 262.266 niños de 12 años. El modelo asumió una población estable y la reducción natural de la población se produce en tiempo a través de la tasa de mortalidad según edad. El modelo no incorporó la migración futura ni la proyección de la natalidad.

Infección por VPH y parámetros asociados

La modelización de la adquisición de la infección por VPH fue adoptada del modelo de Irlanda. La infección por VPH se simuló utilizando la probabilidad anual de contraer la infección por primera vez en ausencia de vacunación. Las probabilidades de adquisición utilizadas en el modelo original por Chesson et al. se basaron en los resultados de varios modelos de transmisión dinámica calibrados para la población de EE. UU. y luego se ajustaron aún más para reflejar la prevalencia del VPH en los EE. UU. (58).

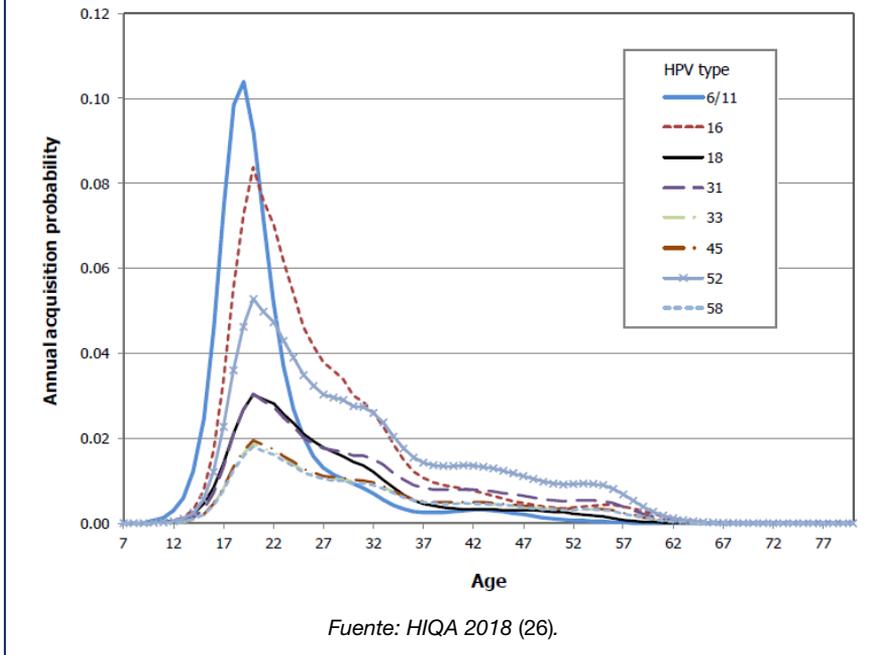
Para calcular la prevalencia del VPH, se utilizaron datos combinados del Reino Unido (148,149) y Dinamarca (150) para estimar la probable prevalencia de la infección por VPH por franja de edad de cinco años (Figura 14). La prevalencia de los genotipos 6 y 11 alcanza su punto máximo en los jóvenes de 15 a 19 años, mientras que los genotipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 alcanzan su punto máximo en el grupo de edad de 20 a 24 años.



El modelo ajusta las probabilidades de adquisición de EE. UU. con unas tasas anuales de eliminación de 0,79 para genotipos 6 y 11; de 0,46 para genotipo 16; de 0,64 para genotipo 18; y de 0,59 para genotipos 31, 33, 45, 52 y 58 (151) (

Figura 15). En ausencia de evidencia clara que apoye la estimación de diferentes tasas de adquisición para hombres y mujeres, se aplicaron las mismas probabilidades a ambos sexos.

Figura 15. Estimación de probabilidades anuales de contraer el VPH por edad y genotipo



Fuente: HIQA 2018 (26).

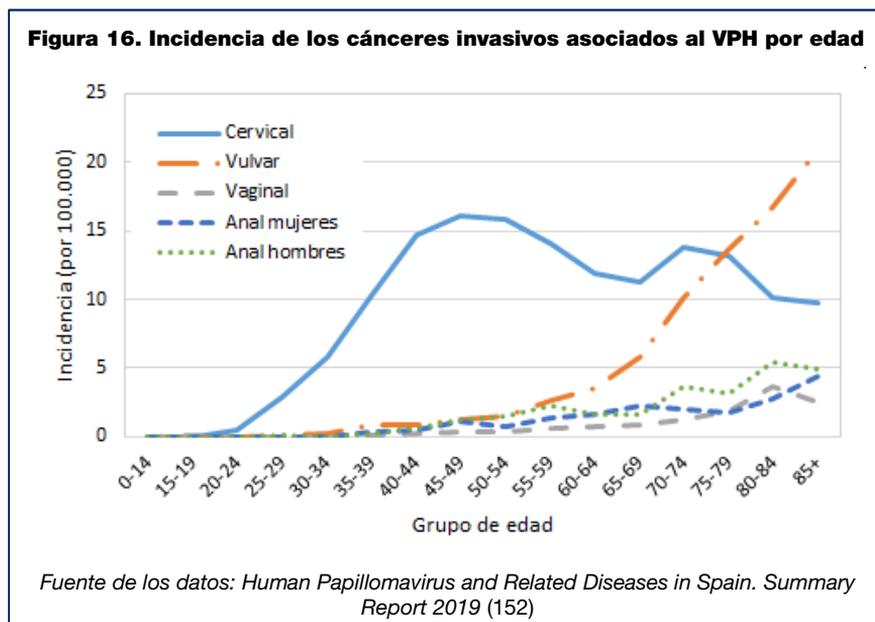
Incidencia de enfermedades atribuibles al VPH

Para alimentar el modelo con los datos sobre las incidencias de diferentes enfermedades atribuibles al VPH siempre se buscaron fuentes de España. Solo cuando los datos para España no estaban disponibles o no proporcionaban la información necesaria para el modelo (ej. distribución por edad y sexo), se acudió a fuentes de otros países o internacionales. Así, los datos de neoplasias intraepiteliales tuvieron que ser adoptados del modelo irlandés, mientras que para la verrugas anogenitales y cánceres invasivos se acudió a datos de España a través de la base de datos relacionados con VPH, *HPV Information Centre*, llevado por el Instituto Catalán de Oncología (ICO) e International Agency for Research on Cancer (IARC) (152).

Para cánceres invasivos, salvo el cáncer cervical, según la definición, "asociado al VPH" se refiere a tumores que tienen una morfología de carcinoma de células escamosas y se presentan en una ubicación anatómica que se sabe que está asociada con el VPH. En el caso del

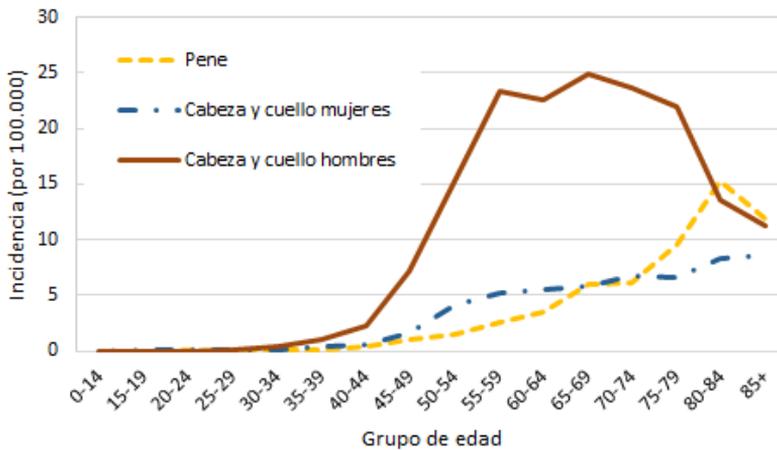
cáncer cervical, "asociado al VPH" se refiere a carcinomas de cualquier subtipo.

Los datos de incidencia de los cánceres invasivos fueron recogidos entre 2008 y 2012 en 14 regiones españolas (Albacete, Asturias, País Vasco, Canarias, Castellón, Ciudad Real, Cuenca, Girona, Granada, La Rioja, Mallorca, Murcia, Navarra, Tarragona) (152). En la Figura 16 se pueden observar las incidencias de aquellos cánceres incluidos en el caso base.



El cáncer de pene y el cáncer de cabeza y cuello no fueron considerados en el caso base, pero se incluyeron en el análisis de otros escenarios. La incidencia de ambos se puede ver en la Figura 17.

Figura 17. Incidencia de cáncer de pene y de cabeza y cuello asociado al VPH por edad

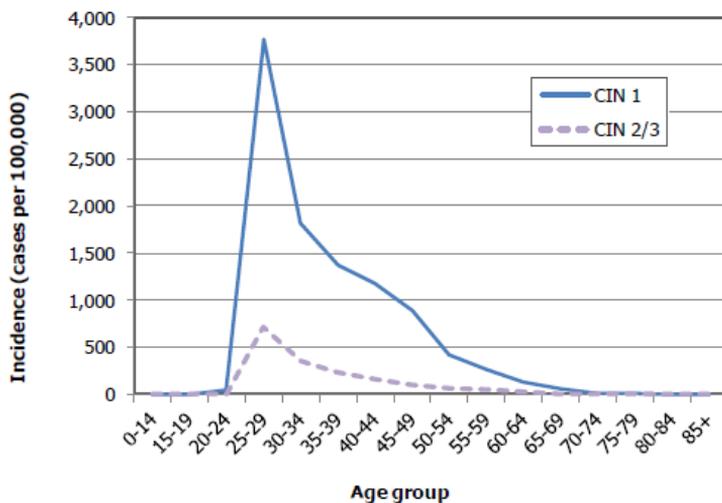


Fuente de los datos: *Human Papillomavirus and Related Diseases in Spain. Summary Report 2019* (152)

Por falta de datos españoles, la incidencia de NIC 1 y NIC 2/3 se obtuvieron a partir de los datos de Irlanda de 2015-2016, publicados en un informe de ETS de la agencia HIQA sobre el cribado de cáncer cervical (153) (

Figura 18).

Figura 18. Incidencia de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) asociada al VPH por edad

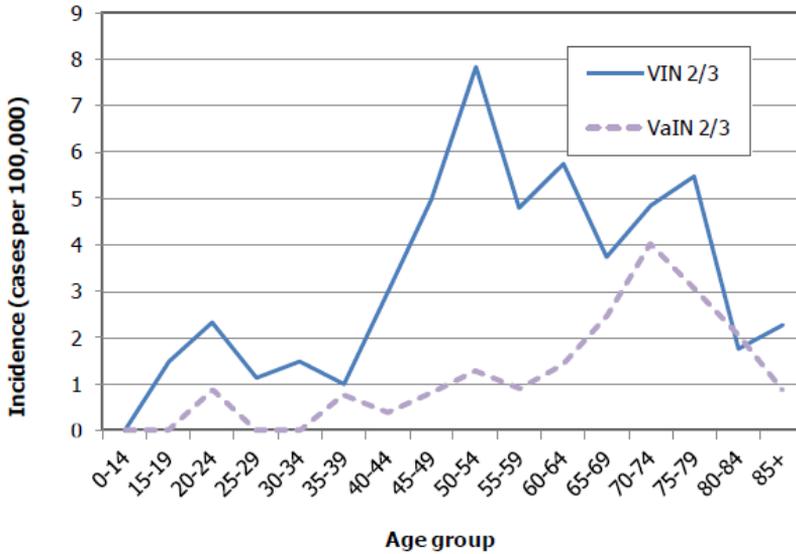


fuente: HIQA 2018 (26). CIN = Neoplasia intraepitelial cervical.

Las incidencias de la neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) y vaginal (NIVa) fueron adoptadas de datos de Noruega. En la

Figura 19 se puede observar la incidencia máxima de NIV en mujeres entre 50 y 54 años, y de NIVa en mujeres entre 70 y 74 años.

Figura 19. Incidencia de la neoplasia intraepitelial vulvar y vaginal asociada al VPH, por edad

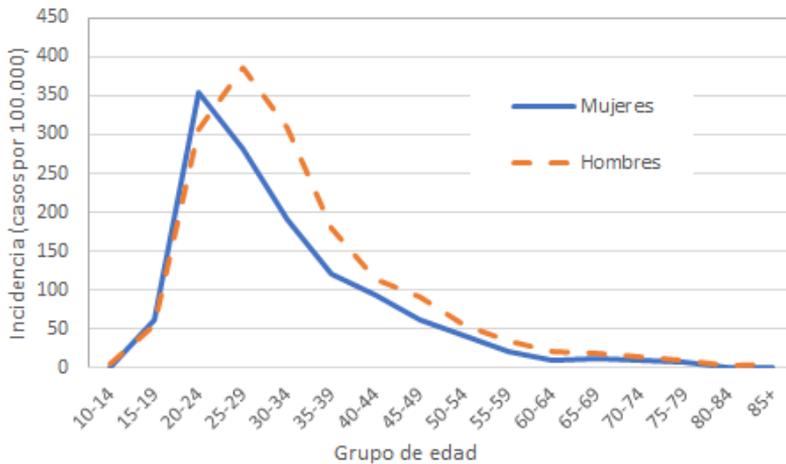


Fuente: HIQA 2018 (26). VIN = Neoplasia intraepitelial vaginal; VaIN = Neoplasia intraepitelial vulvar.

La incidencia de verrugas anogenitales en hombres y mujeres en España fue descrita por Brotons et al. (154). Los datos fueron recogidos en Cataluña entre los años 2009 y 2016, pero para el modelo se asumió la incidencia de 2016, ya que refleja el efecto de la vacunación frente al VPH en niñas, que empezó en Cataluña en 2008. En la

Figura 20 se puede observar que la incidencia máxima en mujeres ocurre entre la edad de 20-24 años, mientras que en hombres tiene lugar algo más tarde (25-29 años).

Figura 20. Incidencia de las verrugas anogenitales por edad y sexo



Fuente de los datos: Brotons et al. 2020 (154).

Por último, la incidencia de la PRR fue estimada con datos de los EE.UU. (155) en 0,97 por 100.000 habitantes (IC95% 0,48 – 1,77).

Proporciones atribuibles al VPH

No todos los casos de las enfermedades asociadas con el VPH son directamente causados por el VPH y por eso el modelo aplica unas proporciones de casos atribuibles a la infección persistente del VPH para cada enfermedad (Tabla 21).

Tabla 21. Proporciones atribuibles a la infección persistente del VPH

| Enfermedad | Genotipo del VPH | | | |
|-----------------|------------------|-------|-------|----------------|
| | 6/11 | 16 | 18 | 31/33/45/52/58 |
| NIC 1 | 0,001 | 0,205 | 0,035 | 0,250 |
| NIC 2/3 | 0,001 | 0,467 | 0,079 | 0,307 |
| Cáncer cervical | 0,001 | 0,623 | 0,105 | 0,162 |
| Cáncer anal | 0,027 | 0,833 | 0,038 | 0,027 |
| NIVa 2/3 | 0,010 | 0,580 | 0,061 | 0,135 |
| Cáncer vaginal | 0,010 | 0,643 | 0,068 | 0,144 |
| NIV 2/3 | 0,012 | 0,796 | 0,026 | 0,122 |

Tabla 21. Proporciones atribuibles a la infección persistente del VPH

| Enfermedad | Genotipo del VPH | | | |
|--|------------------|-------|-------|----------------|
| | 6/11 | 16 | 18 | 31/33/45/52/58 |
| Cáncer vulvar | 0,012 | 0,712 | 0,024 | 0,104 |
| Verrugas anogenitales | 0,900 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| PRR | 0,900 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| Cáncer de pene | 0,022 | 0,739 | 0,008 | 0,104 |
| Cáncer de cabeza y cuello (mujeres) | 0,001 | 0,470 | 0,009 | 0,018 |
| Cáncer de cabeza y cuello (hombres) | 0,000 | 0,410 | 0,004 | 0,008 |

NIC = Neoplasia intraepitelial cervical; NIV = Neoplasia intraepitelial vulvar; NIVa = Neoplasia intraepitelial vaginal

La fuente de estos datos tanto en el modelo de Irlanda como en esta adaptación es la base de datos relacionados con VPH, *HPV Information Centre*, llevado por el Instituto Catalán de Oncología (ICO) e International Agency for Research on Cancer (IARC) (156). Los datos de las proporciones atribuibles provienen de los resultados de un estudio transversal retrospectivo a gran escala diseñado y coordinado por el Instituto Catalán de Oncología (ICO) para estimar la prevalencia de los genotipos del VPH en diferentes enfermedades asociadas al VPH (157–162).

Así, por ejemplo, los resultados relacionados con el cáncer cervical provienen de datos recogidos entre 1949 y 2009 en 38 países y fueron publicados por De Sanjosé et al. en 2010 (157). Se obtuvieron 22.661 muestras de cuello uterino de 14.249 mujeres. Se encontró que los tipos 16 y 18 del VPH, eran los genotipos predominantes que causan cáncer cervical y representan el 71% (IC 95% 70–72) de los casos.

Mortalidad

Datos de supervivencia para los cánceres invasivos en España provienen del estudio EURO CARE-5 (163,164), que recogió datos de pacientes con cáncer en 29 países europeos entre los años 2000 y 2007 y estimó la supervivencia a los 5 años según el tipo de cáncer y edad. Los casos perdidos durante el seguimiento se consideraron como supervivientes.

A los individuos que no sufren un cáncer invasivo, el modelo les asume la mortalidad según la edad y una esperanza de vida de la población general española, estimada por el Instituto Nacional de Estadística (INE) (datos de 2018) (112).

5.2.4. Parámetros relacionados con la vacuna

Cobertura vacunal

El modelo requirió tasas históricas de vacunación de niñas y una proyección de la tasa en el futuro. La proporción de los vacunados en el pasado y en el futuro es uno de los determinantes de la probabilidad de adquisición de la infección por VPH de la cohorte modelizada.

Los datos históricos fueron proporcionados por el Ministerio de Sanidad y se pueden observar en la Tabla 22. En España no existía programa de catch-up a nivel general hasta el año 2019, cuando se introdujo la posibilidad de captar a las mujeres hasta los 18 años de edad, que no se hayan vacunado con anterioridad. En 2018 se recogieron las coberturas de vacunación de la población de mujeres según el año de nacimiento, independientemente del momento en el que se vacunaran. Para simplificar los cálculos, se supuso que las niñas fueron vacunadas a la edad de 12 años en el año en que cumplieron 13 años. Aunque en realidad, el sistema sanitario permite que las adolescentes se vacunen con edad más tardía, esto tendría mínimo efecto sobre los resultados finales.

Tabla 22. Cobertura vacunal histórica

| Año de nacimiento | Al menos 1 dosis recibida (%) | Al menos 2 dosis recibidas (%) |
|-------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 1994 | 75,9 | 73,6 |
| 1995 | 69,8 | 66,3 |
| 1996 | 73,4 | 69,8 |
| 1997 | 77,6 | 75,2 |
| 1998 | 80,6 | 78,3 |
| 1999 | 83,2 | 80,1 |
| 2000 | 82,6 | 77,4 |
| 2001 | 83 | 75,7 |
| 2002 | 81,6 | 75,2 |
| 2003 | 84,8 | 77,7 |
| 2004 | 86 | 78,2 |
| 2005 | 89,4 | 79,4 |

Para las nacidas hasta 2004, los datos se recogieron en 2018. Para las nacidas en 2005 se recogieron en 2019. Fuente: Ministerio de Sanidad, España.

Para las coberturas actual y futura, el modelo se basa en los valores oficiales de la cobertura en mujeres del año 2018, en el que el 79,4% de

las adolescentes de 12 años recibieron al menos 2 dosis de la vacuna (165). Se asumió que el nivel de la cobertura en mujeres en España se mantendrá en los próximos años en 80%.

En cuanto a la cobertura vacunal en los niños, se acudió a la experiencia internacional con la vacunación universal. En 2014 se introdujo esta estrategia en Australia, y entre 2014 y 2016 se observaron unas tasas de cobertura más bajas en niños que en niñas (la cobertura en niños fue el 87,7% de la cobertura en niñas en promedio) (166). Esta proporción fue adoptada para el modelo de España, resultando en una cobertura del 70,16% en los varones adolescentes.

Efectos adversos

El modelo incluye la incidencia de efectos adversos potencialmente atribuibles a la vacunación. Por falta de datos primarios de España, se mantuvieron los valores utilizados en el modelo de Irlanda (Tabla 23). Aproximadamente el 69% de los vacunados experimentan un efecto leve, como el dolor en el lugar de la inyección (26). Según un meta-análisis publicado, la ratio de los efectos adversos leves es algo más alta para la vacuna 9-valente (38).

La incidencia de los efectos graves, es decir, los que necesitan una hospitalización, fue estimada por la agencia de ETS de Noruega en 81 casos por 1 millón de vacunaciones (76). Uno de los eventos más severos, potencialmente relacionados con la vacuna, es la reacción anafiláctica, cuya incidencia fue estimada en el 1,7 casos por 1 millón de vacunaciones (167). Se aplicó la misma proporción entre la vacuna 9-valente y la 4-valente que en los efectos leves.

Hay que resaltar que la asociación de los efectos adversos graves con la vacunación no está confirmada y se trata solamente de una sospecha. Sin embargo, su inclusión en la modelización es recomendable desde el punto de vista metodológico.

Tabla 23. Incidencia estimada de efectos adversos potencialmente relacionados con la vacuna

| Vacuna | Efectos adversos leves / 1.000 | Efectos adversos graves / 1.000.000 |
|-----------|-----------------------------------|--|
| | Media (IC 95%) | Media (IC 95%) |
| 4-valente | 691,8 (683,9-699,6) | 80,8 (54,1-112,6) |
| 9-valente | 760,8 (683,8-841,2) | 88,8 (58,6-125,6) |

Para el escenario con la vacuna 2-valente se asumió, que la vacuna 2-valente estaría asociada con las mismas ratios de efectos adversos que la vacuna 4-valente. No existe una comparación directa entre estas dos vacunas en cuanto a los efectos adversos, aunque una revisión sistemática reciente sugiere que la vacuna 2-valente podría estar asociada a más efectos leves que la 4-valente, sin diferencia en cuanto a los efectos graves (168).

Efecto de la vacuna

El modelo requirió datos de eficacia de la vacuna contra la infección por VPH persistente y de los efectos sobre los resultados clínicos. Estos datos fueron adoptados de la revisión sistemática de la efectividad de la vacunación frente al VPH realizada por la agencia HIQA (26).

Los datos sobre la eficacia de la vacuna frente a la infección persistente se obtuvieron de ensayos clínicos con la vacuna 4-valente frente a placebo y la vacuna 9-valente frente a la vacuna 4-valente (Tabla 24). Los ensayos de la última comparación proporcionaron datos sobre el efecto de la vacuna para los genotipos 31, 33, 45, 52 y 58. Los datos reflejan la eficacia en la población no infectada por los genotipos relacionados con la vacuna y que recibieron al menos una dosis de la vacuna.

La eficacia de dos dosis en adolescentes de 12 a 13 años se asume en función de la no inferioridad de la respuesta inmune en comparación con tres dosis de la vacuna en mujeres y hombres adultos jóvenes, en los que se ha demostrado la eficacia. Se asumió que la vacuna 4-valente no ofrece protección cruzada contra los genotipos de VPH distintos al 6, 11, 16 y 18. La eficacia de la vacuna se incorporó al modelo como reducciones de riesgo relativo. Para los genotipos de VPH 6, 11, 16 y 18 se asumió que las vacunas 4-valente y 9-valente eran igualmente eficaces.

Tabla 24. Riesgo relativo de la infección persistente por VPH después de la vacunación según el genotipo

| Genotipo del VPH | Mujeres | | Varones | |
|------------------|-------------------------|-------|-------------------------|------|
| | Media (IC 95%) / Fuente | | Media (IC 95%) / Fuente | |
| 6/11 | 0,063 (0,006-0,270) | (169) | 0,218 (0,095-0,430) | (16) |
| 16 | 0,101 (0,026-0,271) | (169) | 0,377 (0,242-0,561) | (16) |
| 18 | 0,137 (0,012-0,582) | (169) | 0,320 (0,165-0,570) | (16) |
| 31/33/45/52/58 | 0,062 (0,038-0,095) | (89) | 0,062 (0,038-0,095) | (89) |

Los datos sobre la eficacia de la vacuna frente a los resultados clínicos se pueden observar en la Tabla 25. Se asumió que la reducción del riesgo de NIC de grado 2+ también era aplicable al cáncer cervical, y que las reducciones en NIV y NIVa de grado 2+ eran aplicables a los cánceres de vulva y vagina.

Como no se encontró evidencia sobre una reducción estadísticamente significativa en los cánceres de pene y de cabeza y cuello, esas enfermedades se excluyeron del modelo en el caso base. Sin embargo, se incluyeron en un análisis de escenarios para determinar su impacto sobre el coste-efectividad de las estrategias de vacunación modeladas con un cociente de riesgo asumido conservador de 0,5 (IC del 95%: 0,34 a 0,74). La evidencia con respecto a una reducción estadísticamente significativa en neoplasia intraepitelial anal se limita a la población de HSH y, por lo tanto, se excluyó del modelo.

Tabla 25. Riesgos relativos de los resultados clínicos tras la vacunación

| Resultado clínico | Riesgo relativo | |
|--|-------------------------|-------|
| | Media (IC 95%) / Fuente | |
| NIC 1 | 0,027 (0,007-0,071) | (170) |
| NIC 2/3, cáncer cervical | 0,009 (0,001-0,039) | (170) |
| NIV 2/3, NIVa 2/3, cáncer vaginal, cáncer vulvar | 0,078 (0,007-0,331) | (170) |
| Cáncer anal | 0,476 (0,264-0,793) | (94) |
| Verrugas genitales (mujeres) | 0,040 (0,015-0,088) | (170) |
| Verrugas genitales (hombres) | 0,220 (0,106-0,413) | (171) |

NIC = Neoplasia intraepitelial cervical; NIV = Neoplasia intraepitelial vulvar; NIVa = Neoplasia intraepitelial vaginal; IC 95% = Intervalo de confianza del 95%.

El modelo está estructurado para calcular la reducción de la adquisición cumulativa de la infección por VPH según el sexo y el genotipo del VPH. Esta reducción en la adquisición está luego convertida en una reducción de la incidencia de la enfermedad, con la siguiente fórmula:

Ecuación 2. Reducción de la incidencia de una enfermedad

$$N_{k,a,t,lag,x} = R_{k,a} * P_{k,a,t} * A_{k,a,x} * C_{k,a-lag,t-lag,x} * AR$$

Donde:

$R_{k,a}$ es la incidencia de una enfermedad según sexo k , edad a y periodo de retraso lag ;

$P_{k,a,t}$ es la población según sexo k , edad a y tiempo t ;

$A_{k,a,x}$ es el porcentaje de casos de una enfermedad específica que es atribuible al genotipo del VPH x ;

$C_{k,a,t,x}$ es la reducción de la adquisición cumulativa del VPH de genotipo x debido a la vacunación;

AR_x es la reducción del riesgo relativo (RRR) de una enfermedad específica dividida por la RRR de la infección persistente de un genotipo x . (La RRR se define como $1 - \text{riesgo relativo}$).

Lag es el periodo de retraso que indica el tiempo mínimo que tiene que transcurrir entre la vacunación y el momento cuando una enfermedad puede ser prevenida. Este periodo varía entre un año para NIC 1 hasta 5 años para los cánceres invasivos (Tabla 26).

| Tabla 26. Periodo de retraso de los resultados clínicos | |
|--|---------------------------|
| Resultado clínico (enfermedad) | Periodo de retraso (años) |
| NIC 1 | 1 |
| NIC 2/3 | 2 |
| Cáncer cervical | 5 |
| Cáncer anal | 5 |
| NIVa 2/3 | 5 |
| Cáncer vaginal | 5 |
| NIV 2/3 | 5 |
| Cáncer vulvar | 5 |
| Verrugas anogenitales | 0 |
| PRR | 1 |
| Cáncer de pene | 5 |
| Cáncer de cabeza y cuello | 5 |

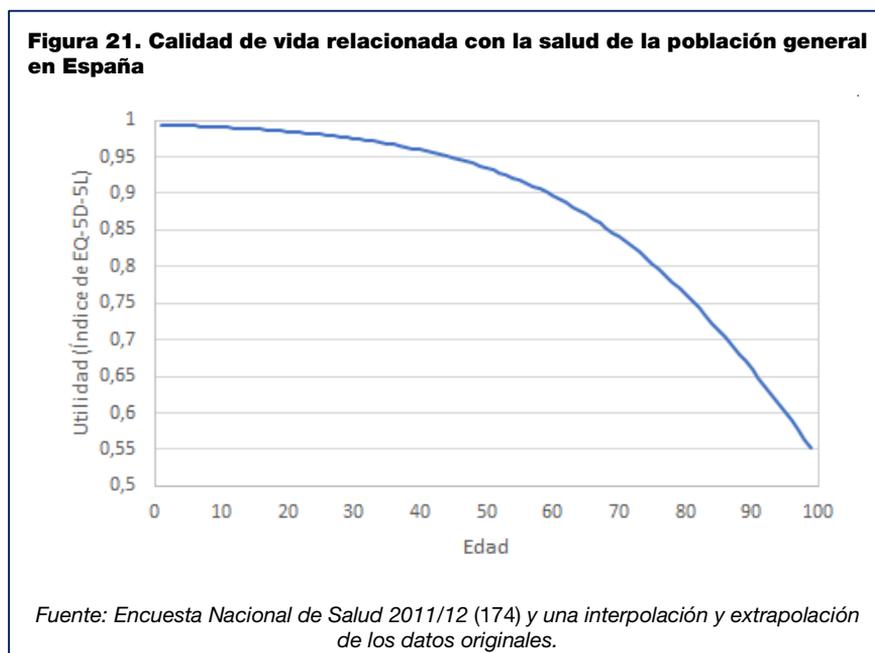
NIC = Neoplasia intraepitelial cervical; NIV = Neoplasia intraepitelial vulvar; NIVa = Neoplasia intraepitelial vaginal; PRR = Papilomatosis respiratoria recurrente.

El escenario en el que se ofrece la vacuna 2-valente se modelizó a través de la eliminación de la protección frente a los genotipos no incluidos en la vacuna 2-valente, concretamente los 6 y 11, que causan las verrugas anogenitales, y los 31/33/45/52/58, que están incluidos solamente en la vacuna 9-valente. Esta simplificación ha sido utilizada previamente en diferentes modelos económicos de la vacunación frente al VPH (31,54,172,173), aunque algunos de estos modelos reconocieron cierta protección cruzada frente a los genotipos 31/33/45/52/58 tanto de la vacuna 2-valente como la 4-valente (172,173). Sin embargo, el modelo

aquí presentado no incluye la simulación de esta protección cruzada para ninguna de las vacunas evaluadas.

5.2.5. Calidad de vida relacionada con la salud

Los casos de enfermedad evitados gracias a la vacuna deben cuantificarse tanto en términos de costes evitados como de años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados. Los AVAC ganados dependen de la edad y sexo, y se estimaron en base a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de la población general en España, medida a través del cuestionario EQ-5D-5L en el marco de la Encuesta Nacional de Salud 2011/12 (174) (Figura 21). La estructura del modelo no permitió discriminar por sexo.



Las desutilidades debido a las enfermedades y efectos adversos fueron adoptados del modelo irlandés, dado que no se dispone de datos específicos para España y que el modelo irlandés utilizó una variedad de fuentes internacionales, aplicables para nuestro contexto (58,76,175–179). La desutilidad es la reducción en la utilidad en el momento dado, por lo tanto, las desutilidades fueron aplicadas sobre las utilidades de la

población general de España. Las desutilidades representan tanto el efecto de la enfermedad, como el impacto psicológico de obtener el diagnóstico.

Por falta de datos de calidad de vida con cáncer vulvar y vaginal se utilizó la misma desutilidad que para el cáncer cervical. Se asumió que las utilidades fueron diferentes durante la fase del tratamiento (Tabla 27) y después del tratamiento (Tabla 28). Las desutilidades en el grado I (grado de la gravedad del cáncer) fueron aplicados durante un año, mientras que las desutilidades en los grados II – IV fueron aplicados durante dos años. Donde no se disponía de datos desagregados por grado, se utilizó un valor promedio para todos los grados. Se asumió que las personas que no sobrevivieron 5 años, se murieron en promedio tras dos años. Para los casos del cáncer terminal, se asumió una utilidad de 0,365 (IC95% 0,27; 0,46) en el último año de su vida (180).

Tabla 27. Desutilidades asociadas con la fase del tratamiento del cáncer según el grado de gravedad en el momento del diagnóstico

| Cáncer | Grado en el momento del diagnóstico | | | |
|-----------------|-------------------------------------|------|------|------|
| | I | II | III | IV |
| Cervical | 0,29 | 0,37 | 0,45 | 0,45 |
| Anal | 0,43 | 0,43 | 0,43 | 0,43 |
| Vaginal | 0,29 | 0,37 | 0,45 | 0,45 |
| Vulvar | 0,29 | 0,37 | 0,45 | 0,45 |
| Cabeza y cuello | 0,35 | 0,38 | 0,45 | 0,50 |
| Pene | 0,29 | 0,37 | 0,45 | 0,45 |

Tabla 28. Desutilidades de los supervivientes tras completar el tratamiento, según el grado en el momento del diagnóstico

| Cáncer | Grado en el momento del diagnóstico | | | |
|-----------------|-------------------------------------|------|------|------|
| | I | II | III | IV |
| Cervical | 0,07 | 0,10 | 0,24 | 0,24 |
| Anal | 0,18 | 0,18 | 0,18 | 0,18 |
| Vaginal | 0,07 | 0,10 | 0,24 | 0,24 |
| Vulvar | 0,07 | 0,10 | 0,24 | 0,24 |
| Cabeza y cuello | 0,28 | 0,28 | 0,28 | 0,28 |
| Pene | 0,24 | 0,24 | 0,33 | 0,33 |

Las neoplasias intraepiteliales (NIC, NIV, NIVa) y las verrugas anogenitales no están asociadas a la mortalidad y la duración de su tratamiento es

relativamente corta. Las desutilidades asociadas a estas enfermedades fueron adoptadas del modelo irlandés y se asumió una duración de 6 meses (IC95% 4,8; 7,2) (58,76) (Tabla 29).

Tabla 29. Desutilidades de neoplasias intraepiteliales y verrugas anogenitales

| Enfermedad | Desutilidad Media (IC95%) |
|-----------------------|------------------------------|
| NIC 1 | 0,090 (0,042-0,152) |
| NIC 2/3 | 0,130 (0,072-0,202) |
| NIV 2/3 | 0,191 (0,120-0,274) |
| NIVa 2/3 | 0,191 (0,120-0,274) |
| Verrugas anogenitales | 0,036 (0,025-0,048) |

NIC = Neoplasia intraepitelial cervical; NIV = Neoplasia intraepitelial vulvar; NIVa = Neoplasia intraepitelial vaginal

Se asume que los eventos adversos relacionados con las vacunas tienen un impacto en la CVRS en forma de una desutilidad a corto plazo. Por falta de datos específicos de España se adoptaron los valores usados en el modelo de Irlanda. Se asumió que los eventos adversos leves conducirían a una desutilidad de 0,034 (IC95% 0,014 – 0,063) que duraría un promedio de dos días (IC 95% 1,5 - 2,7). Por otro lado, se asumió que el evento adverso grave típico sería una reacción anafiláctica que provocaría una desutilidad de 0,10 (IC95% 0,05 - 0,17) que duraría cuatro semanas. Estas son estimaciones conservadoras que no favorecen la vacunación.

5.2.6. Costes

La perspectiva de esta evaluación económica es la del sistema nacional sanitario (SNS). Por lo tanto, los costes relacionados con la vacunación frente al VPH incluyen costes directos sanitarios, que se pueden dividir en dos grupos: a) los costes relacionados con la vacuna (las dosis, la administración y los efectos adversos); y b) los costes relacionados con el tratamiento de las enfermedades atribuibles al VPH.

Todos los costes fueron expresados en Euros de 2020. En la medida de lo posible se buscaron fuentes de España y los costes de los años anteriores se actualizaron a 2020.

Coste de la vacuna

El coste de la vacuna ha sido identificado como uno de los parámetros claves que más afectan el resultado del coste-efectividad. La revisión sistemática en este informe ha mostrado un rango muy amplio de los precios utilizados en las evaluaciones económicas (véase Figura 5. Precio de la vacunación y RCEI entre 2005 y 2019 en el Apartado 4).

El precio real de las dosis depende de la negociación entre la administración pública y el fabricante y puede variar en el tiempo y entre las CC.AA. Para este modelo se utilizaron los precios fijados en el Acuerdo Marco para la selección de suministradores de vacunas de calendario para 2021, negociados por el Ministerio de Sanidad: 27,09 € por la vacuna 2-valente y 45 € por la vacuna 9-valente. La vacuna 4-valente deja de distribuirse a partir del año 2021, por lo tanto, se utilizó el último precio conocido de 29,16 €.

Coste de la administración

El coste de la administración de una dosis en la Atención Primaria fue estimado en 6,07 €, en base al estudio de costes de la vacunación por Soler et al. (181), que calculó el coste a partir de las tarifas de los Boletines Oficiales de las CC.AA. y estudios que estiman el tiempo de consulta de enfermería y resto de costes directos asociados a la administración de una vacuna.

Según las estadísticas de vacunación, en el año 2018 un 88,8% de las adolescentes que recibieron la primera dosis, llegaron a recibir también la segunda. Aunque el modelo asumió que los sujetos con solo una dosis no se benefician de los efectos de la vacuna, el coste de la primera dosis y su administración está reflejado en el resultado final.

Coste de los efectos adversos

Los eventos adversos potencialmente relacionados con la vacuna se clasificaron como leves y graves. Se asumió que los eventos leves se refieren a la molestia en el lugar de la inyección, como dolor, hinchazón local y enrojecimiento. Aunque estos eventos adversos son generalmente a corto plazo y serían atendidos por el equipo de inmunización, se asumió que un 5% (IC 95% 1,7% - 10,1%) de los adolescentes afectados acudirían a su médico de familia (supuesto adoptado del modelo de Irlanda). El coste de oportunidad de asistir a un médico de familia en España se fijó en 45,38 € y el tratamiento de un evento leve costaría 0,21 €.

En relación con los eventos adversos graves, se asumió que su coste sería similar al de una reacción anafiláctica en términos del nivel de atención médica requerida; es decir, el tratamiento generalmente implicaría una visita en urgencias y una estancia hospitalaria corta. Por falta de datos específicos de España se asumió el coste de Irlanda actualizado para 2020 de 1.607,26 € por episodio.

Coste del tratamiento de las enfermedades atribuibles al VPH

Los datos de costes de tratamiento de diferentes enfermedades relacionadas con el VPH fueron obtenidos de la base de datos de costes sanitarios eSalud (182) que identifica fuentes primarias de costes, como estudios primarios, estadísticas oficiales o tarifas.

Algunas fuentes proporcionaron solamente los costes del tratamiento hospitalario y en estos casos se les sumaron los costes de las visitas médicas de seguimiento en los 5 años siguientes, con un coste de 93,65 € por visita (promedio de la tarife de las CC.AA). El número de visitas de seguimiento para el cáncer de vulva, vagina, pene y cabeza y cuello fue adoptado de datos de Suecia (62).

En el caso de las neoplasias intraepiteliales y verrugas anogenitales, no se contó con visitas de seguimiento, pero se asumió, al igual que en el modelo de Irlanda, que en un 38% de casos de NIC1 y un 71% de casos de NIC2/3 se necesitaría una citología adicional a un año, con un coste de 58,95 €.

Para los pacientes con un cáncer atribuible al VPH, que no sobreviven cinco años, se asumió un cuidado paliativo en el último año de vida con un coste de 11.472 € (183). Todos los costes relacionados con el tratamiento se pueden ver en la Tabla 30.

Tabla 30. Costes del tratamiento de enfermedades atribuibles al VPH

| Recurso | Descripción | Coste (€ 2020) | Fuente |
|-----------------------------|--|----------------|------------------------|
| Tratamiento NIC 1 | Incluye visitas de seguimiento, tratamiento y pruebas complementarias | 257,78 € | Díaz et al. 2018 (184) |
| Tratamiento NIC 2/3 | Incluye visitas de seguimiento, tratamiento, pruebas complementarias y hospitalización | 1.517,08 € | Díaz et al. 2018 (184) |
| Tratamiento cáncer cervical | Incluye visitas de seguimiento, tratamiento, pruebas complementarias y hospitalización. Se tomó en cuenta la gravedad (57% estadio I, 14% estadio II, 17% estadio III, estadio IV 12%) | 13.212,64 € | Díaz et al. 2018 (184) |

Tabla 30. Costes del tratamiento de enfermedades atribuibles al VPH

| Recurso | Descripción | Coste (€ 2020) | Fuente |
|--|--|-------------------------------|--|
| Tratamiento cáncer anal | Incluye visitas de seguimiento, tratamiento y hospitalización | 31.574,63 € | Mar et al. 2017 (185) |
| Tratamiento NIV o NIVa | Supuesto adoptado del modelo de Irlanda: igual que NIC 2/3 | 1.517,08 € | Informe HIQA (26) |
| Tratamiento cáncer vaginal | Incluye tratamiento y hospitalización. Se añaden visitas de seguimiento (6,3; 2; 1; 1; 1 en el año 1 – 5) | 5.419,46 € + 1.058,27 € | López et al. 2018 (186) + Informe HIQA (26) |
| Tratamiento cáncer vulvar | Incluye tratamiento y hospitalización. Se añaden visitas de seguimiento (6,5; 2; 1; 1; 1 en el año 1 – 5) | 5.419,46 € + 1.077,00 € | López et al. 2018 (186) + Informe HIQA (26) |
| Tratamiento cáncer cabeza y cuello | Incluye tratamiento y hospitalización. Se añaden visitas de seguimiento (11,4; 4; 2,5; 2,5; 2,5 en el año 1 – 5) | 8.269,34 € + 2.144,63 € | Gil-Prieto et al. 2012 (a) (96) + Informe HIQA (26) |
| Tratamiento cáncer pene | Incluye tratamiento y hospitalización. Se añaden visitas de seguimiento (6; 4; 2; 2 en el año 1 – 5) | 7.867,07 € + 1.498,43 € | Gil-Prieto et al. 2012 (b) (187) + Informe HIQA (26) |
| Tratamiento PRR | Adoptado del modelo de Irlanda | 1.594,49 € | Informe HIQA (26) |
| Tratamiento de efectos adversos leves | Adoptado del modelo de Irlanda | 0,21 € | Informe HIQA (26) |
| Tratamiento de efectos adversos graves | Adoptado del modelo de Irlanda | 1.607,26 € | Informe HIQA (26) |
| Tratamiento de verrugas anogenitales | Incluye tratamiento completo de verrugas nuevas, recurrentes o resistentes | 1.063,10 € | Castellsagué et al. 2009 (102) |
| Citología | Incluye material, personal, laboratorio, transporte de muestras | 58,95 € | Díaz et al. 2018 (184) |
| Cuidados paliativos | Incluye enfermero, médico de familia, consultas externas, urgencias, hospitalización y hospitalización a domicilio | 11.472,03 € | Larrañaga et al. 2019 (183) |
| Visita: médico AP | Media de tarifas de las CC.AA. | 45,38 € | Boletines oficiales |
| Visita: médico especialista | Media de tarifas de las CC.AA. | 93,65 € | Boletines oficiales |

NIC = Neoplasia intraepitelial cervical; NIV = Neoplasia intraepitelial vulvar; NIVa = Neoplasia intraepitelial vaginal; AP = Atención primaria.

5.2.7. Análisis de escenarios y análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad probabilístico de este modelo tiene en cuenta la incertidumbre en los parámetros del modelo, es decir, todos los parámetros clave se variaron dentro de rangos de valores plausibles. Siempre que fue posible, los rangos se derivaron de la evidencia publicada. Como la estructura del modelo económico que se presenta aquí es inherentemente estocástica, los resultados son equivalentes a un análisis de sensibilidad probabilístico multivariante.

Los análisis de otros escenarios se utilizaron para observar específicamente el impacto de una serie de supuestos sobre el resultado de coste-efectividad. En cada análisis, se variaron los valores de uno o más parámetros alternativos y potencialmente justificables.

El análisis de sensibilidad univariante facilita el análisis del impacto de cada variable en el estudio al variarlo en un rango plausible de valores mientras se mantienen constantes todas las demás variables en su valor promedio. La diferencia resultante proporciona alguna indicación de cuán sensibles pueden ser los resultados a los cambios de ese parámetro. Se utilizó un análisis de sensibilidad determinístico, donde cada parámetro a su vez se fijó en sus límites de confianza superior e inferior mientras que todos los demás parámetros se mantuvieron en su valor promedio.

5.3. Resultados de coste-efectividad

Se ejecutaron 10.000 simulaciones de Monte Carlo para estimar los costes y las consecuencias de cada estrategia simulada en el modelo. Debido a la carga computacional de ejecutar el modelo, los análisis de escenarios se basaron en 3.000 simulaciones.

5.3.1. Resultados del caso base

Se presentan los resultados en relación a la estrategia de la vacunación de niñas adolescentes con la vacuna 4-valente, que se acerca a la situación actual en España. En la Tabla 31 se han ordenado las estrategias a comparar según sus beneficios para la población.

Tabla 31. Costes y beneficios de las estrategias de la vacunación frente al VPH (en relación a la vacunación de niñas con la vacuna 4-valente)

| Estrategia | Costes (millones de €) | AVAC |
|---------------------|------------------------|----------|
| No vacunar | 890 | -177.140 |
| Niñas 2-valente | 475 | -7.842 |
| Universal 2-valente | 856 | -1.024 |
| Niñas 4-valente | 0 | 0 |
| Universal 4-valente | 254 | 7.977 |
| Niñas 9-valente | -85 | 40.284 |
| Universal 9-valente | 299 | 51.565 |

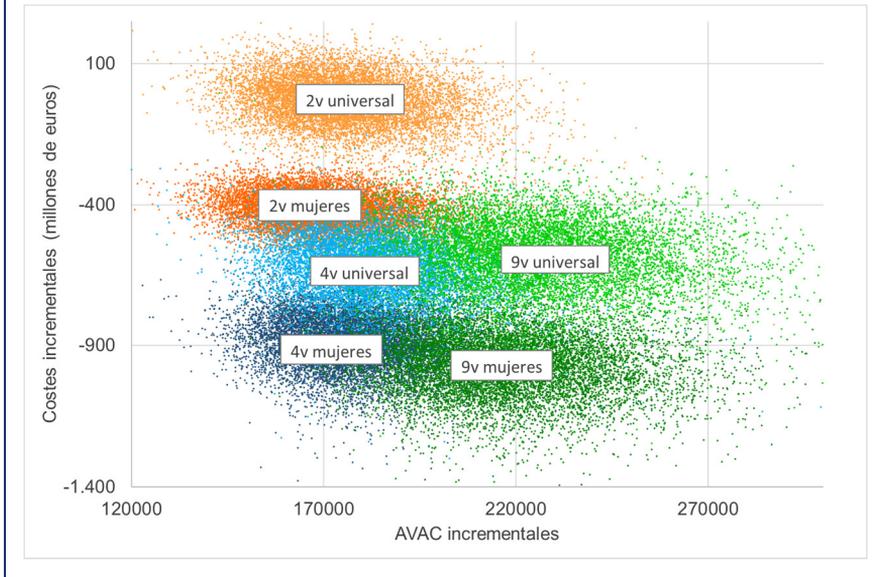
En términos de coste-efectividad, las estrategias de no vacunación y todas las modalidades de la vacunación con la vacuna 2-valente y 4-valente quedarían dominadas, es decir, más costosas y menos efectivas que otra estrategia. En la frontera de coste-efectividad se quedan dos estrategias: la vacunación de niñas con la vacuna 9-valente y la vacunación universal con la vacuna 9-valente. Por lo tanto, estas dos últimas estrategias se compararon en términos de la ratio de coste-efectividad incremental (RCEI). Así, la RCEI de la vacunación universal con la vacuna 9-valente, en comparación con la vacunación de niñas con la vacuna 9-valente, fue estimada en **34.040 €/AVAC** (IC95% 13.625 - 74.363 €/AVAC)(Tabla 32).

Tabla 32. Ratio de coste-efectividad incremental (RCEI)

| Estrategia | Costes (millones de €) | | AVAC | | RCEI (€/AVAC) |
|---------------------|------------------------|-------------|--------|-------------|---------------|
| | Total | Incremental | Total | Incremental | |
| Niñas 9-valente | -85 | - | 40.284 | - | - |
| Universal 9-valente | 299 | 384 | 51.565 | 11.281 | 34.040 |

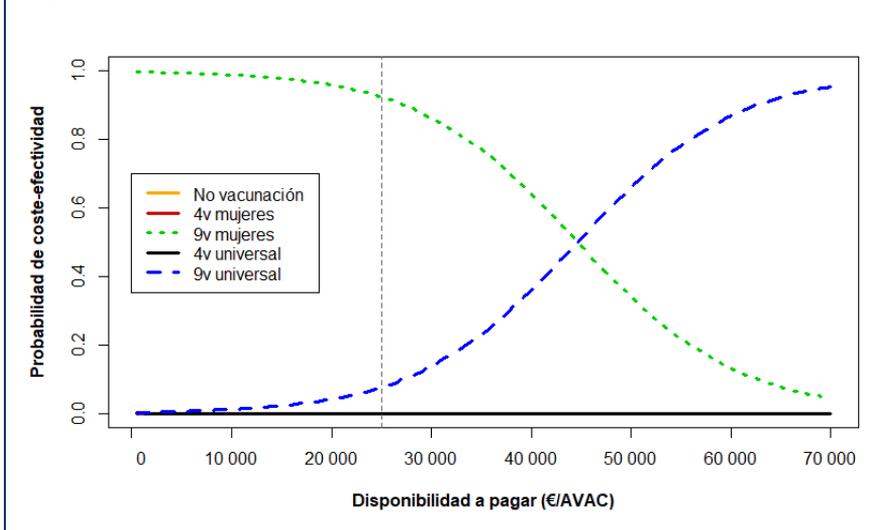
En el plano de coste-efectividad (Figura 22) se puede observar la incertidumbre sobre los costes y beneficios de cada programa evaluado (el tamaño de cada nube), especialmente para las estrategias universales. Sin embargo, también se puede ver que las estrategias universales están situadas más a la derecha y arriba que las vacunaciones de solo niñas, con las respectivas vacunas, es decir, la vacunación universal aporta más beneficios (AVAC) pero es más cara que la vacunación de la población femenina.

Figura 22. Plano de coste-efectividad de las estrategias de la vacunación frente al VPH (en relación a no vacunar)



Con el umbral de coste-efectividad (disponibilidad a pagar) de 25.000 €/AVAC, la estrategia de vacunar solo a niñas con al vacuna 9-valente tendría una probabilidad de 0,92 de ser coste-efectiva, mientras que para la estrategia universal sería de 0,08 (Figura 23).

Figura 23. Curva de aceptabilidad



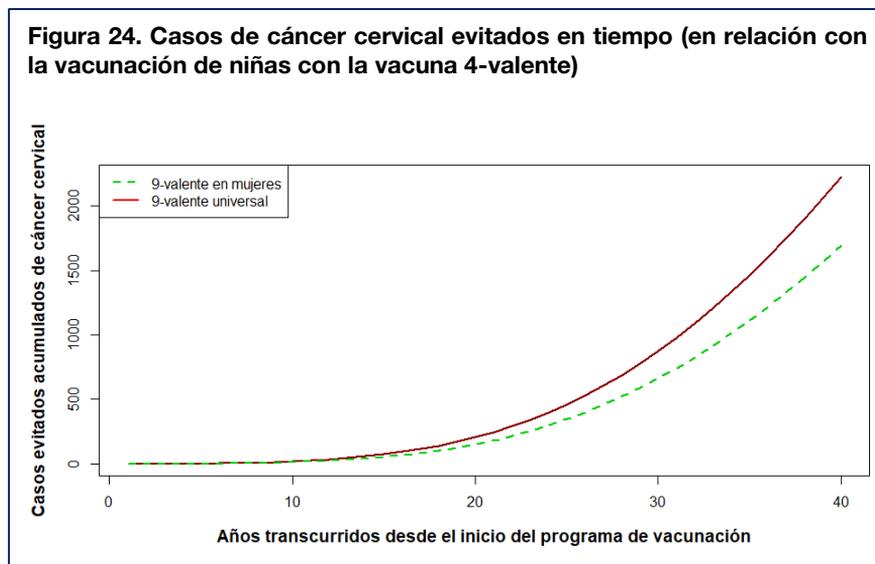
La mayor protección contra las enfermedades asociadas al VPH con la vacuna 9-valente y la inmunidad colectiva asociada con un programa universal conducen a una menor incidencia de las enfermedades atribuidas al VPH. Los resultados muestran el número de casos evitados de cáncer y verrugas anogenitales en comparación con el uso de la vacuna 4-valente en niñas. Se prevé que el cambio a una vacuna 9-valente daría lugar a reducciones sustanciales de los casos de lesiones precancerosas a corto y medio plazo. El impacto en los cánceres invasivos tardará más tiempo en observarse: se espera que, 20 años después de la introducción de un programa 9-valente solo para niñas, haya 154 casos menos de cáncer cervical por año en comparación con la vacuna 4-valente; en el caso de la vacunación universal, habría 207 casos menos por año (Tabla 33).

La vacunación de niñas con la vacuna 9-valente no ofrecería mayor protección contra las verrugas anogenitales que el programa con la vacuna 4-valente. Sin embargo, al extender la vacunación a un programa universal, los varones adquieren protección contra las verrugas anogenitales. Después de 20 años, se prevé que se habrán prevenido 15.331 episodios adicionales de verrugas anogenitales mediante un programa universal con la vacuna 9-valente (Tabla 33).

Tabla 33. Número acumulado de casos evitados tras el cambio de la estrategia de la inmunización frente al VPH

| Enfermedades evitadas | Casos evitados acumulados | | | | | |
|--|---------------------------|----------|-----------|---------------------|----------|-----------|
| | 9-valente en niñas | | | 9-valente universal | | |
| | 10 años | 20 años | 30 años | 10 años | 20 años | 30 años |
| <i>Lesiones precancerosas</i> | | | | | | |
| NIC 1 | 919,9 | 79.615,7 | 258.168,3 | 1.731,5 | 92.287,6 | 293.549,3 |
| NIC 2/3 | 341,3 | 22.530,5 | 65.981,0 | 746,2 | 26.882,1 | 77.382,0 |
| NIVa 2/3 | 6,9 | 20,3 | 46,6 | 8,6 | 25,8 | 59,9 |
| NIV 2/3 | 26,7 | 92,0 | 204,6 | 40,1 | 134,4 | 296,4 |
| <i>Cánceres invasivos</i> | | | | | | |
| Cáncer cervical | 12,5 | 154,2 | 663,3 | 18,2 | 207,2 | 875,0 |
| Cáncer anal | 0,0 | 0,2 | 1,8 | 0,2 | 1,5 | 15,2 |
| Cáncer vaginal | 0,7 | 1,6 | 7,1 | 0,9 | 2,5 | 10,1 |
| Cáncer vulvar | 0,3 | 4,5 | 23,6 | 0,3 | 6,5 | 34,2 |
| <i>Otros</i> | | | | | | |
| Verrugas anogen. | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 1921,6 | 15.330,7 | 39.208,1 |
| Casos calculados en relación a la vacuna 4-valente en niñas | | | | | | |
| NIC = Neoplasia intraepitelial cervical; NIV = Neoplasia intraepitelial vulvar; NIVa = Neoplasia intraepitelial vaginal. | | | | | | |

En la siguiente figura se puede observar la evolución del número de casos evitados acumulado de cáncer cervical, en comparación con la vacunación de niñas con la vacuna 4-valente (Figura 24).



5.3.2. Análisis por escenarios

En los siguientes análisis de sensibilidad se puede observar el impacto que tienen los parámetros clave sobre el coste-efectividad de la vacunación universal. Los valores de estos parámetros se modificaron para simular situaciones plausibles en el contexto de España.

Inclusión del cáncer de cabeza y cuello y de pene

Aunque una proporción del cáncer de pene y de cabeza y cuello se puede atribuir a la infección por VPH, la protección de la vacuna contra estas enfermedades no ha sido demostrada mediante ensayos clínicos. Los cánceres invasivos requieren un seguimiento a largo plazo para detectar un efecto sobre la incidencia. Si bien esto se ha abordado en parte mediante el seguimiento de las lesiones precancerosas de algunos cánceres, en el caso del cáncer de cabeza y cuello no hay lesiones precancerosas definidas.

Por lo tanto, en este escenario se asume que la vacuna es efectiva contra los cánceres de pene y de cabeza y cuello, con una reducción del riesgo promedio del 50%. Con este supuesto conservador, las dos

estrategias más coste-efectivas siguen siendo la vacuna 9-valente en niñas y la vacuna 9-valente universal. La RCEI para la vacunación 9-valente universal se reduce a **21.353 €/AVAC** en comparación con la vacunación con la vacuna 9-valente para niñas, lo que la convierte en una estrategia coste-efectiva. Además, los datos de la incidencia de ambos cánceres son del 2009-2013 y no toman en cuenta una posible tendencia creciente en el futuro, que haría la vacunación universal aún más eficiente.

Pauta mixta con la vacuna 2-valente y la 9-valente

En 2018 se publicó un ensayo clínico realizado en Quebec, Canadá, en el que se evaluó la inmunogenicidad y seguridad de una pauta mixta, que consistía en la administración de una dosis de la vacuna 2-valente y una dosis de la 9-valente (en este orden y en el contrario), en comparación con la pauta de 2 dosis con la vacuna 9-valente, en 371 niños y niñas de 9-10 años (el 50% eran niñas) (145). El intervalo promedio entre las dos dosis era 183 días, y la presencia de anticuerpos frente a los 9 genotipos de VPH incluidos en la vacuna 9-valente se examinó en los meses 1, 6 (antes de la 2ª dosis) y 7 del estudio.

Un mes después de administrar dos dosis de la vacuna 9-valente o una dosis de la 9-valente y una dosis de 2-valente (en este orden o en el contrario), el 100 % de los jóvenes tenían anticuerpos frente a los 9 genotipos de VPH incluidos en la vacuna 9-valente. Las GMT de los anticuerpos anti-VPH 16 y 18 estaban más elevados en los grupos que habían recibido una dosis de la vacuna 9-valente y una dosis de la 2-valente, y las GMT de los anticuerpos anti-VPH 6, 11, 31, 33, 45, 52 y 58 resultaron mayores en el grupo de dos dosis de la 9-valente. En cuanto a la seguridad, una mayor proporción de sujetos que recibieron la vacuna 2-valente como primera dosis informaron eventos adversos locales o sistémicos que aquellos que recibieron la vacuna 9-valente como primera dosis. Después de la segunda dosis, no hubo diferencias en los eventos adversos informados entre las dos vacunas (145).

En base a estos resultados, el Comité de la Inmunización de Quebec (CIQ) del Instituto Nacional de Salud Pública de Quebec (INSPQ) recomendó la pauta mixta (2-valente y 9-valente) para niños y niñas de 9 a 17 años, que sustituiría la pauta de dos dosis con la vacuna 9-valente, sin haber evaluado el coste-efectividad de las dos estrategias (188).

Para modelizar una situación similar en el contexto de España, se simuló una estrategia de la vacunación universal con la pauta mixta, con una dosis de la vacuna 2-valente y una dosis de la 9-valente, asumiendo la misma eficacia y perfil de seguridad que en el caso de las dos dosis de la vacuna 9-valente. Usando el mismo comparador que en el caso base

(vacuna 9-valente en niñas), la RCEI de la pauta mixta en todos los preadolescentes sería **19.649 €/AVAC**, es decir, sería una estrategia coste-efectiva.

Variaciones de precios de la vacuna

Si asumimos que el precio de la vacuna está relacionado con el volumen de la compra a nivel nacional o regional, se puede suponer que una estrategia universal podría rebajar los precios. Por ejemplo, el precio por dosis de la vacuna 2-valente varía en los años 2018-2021 en diferentes CC.AA. entre 19,90 € (Madrid) y 29,16 € (Asturias y Galicia). Tomando en cuenta que, en España a partir del año 2021, estarán disponibles solamente la vacuna 2-valente y la 9-valente, hemos variado a la vez los precios de estas dos vacunas, observando su influencia sobre la RCEI de las estrategias universales en comparación con la inmunización de solo niñas (Tabla 34).

| Tabla 34. Impacto del precio de la vacuna | | | |
|--|--------|-----------------------------|-----------------------------|
| 2-v | 9-v | 9-v universal vs. 9-v niñas | 2-v universal vs. 9-v niñas |
| 10 € | 16,6 € | 13.604,72 | Dominada |
| 20 € | 33,2 € | 31.649,13 | Dominada |
| 30 € | 49,8 € | 49.693,54 | Dominada |
| 40 € | 66,4 € | 67.737,95 | Dominada |

En el caso de la vacuna 9-valente, si su precio cayera a **27,9 €** por dosis, el coste-efectividad de la estrategia universal se acercaría al umbral de coste-efectividad de 25.000 (RCEI **24.999 €/AVAC**). La vacunación universal con la vacuna 2-valente queda siempre dominada por la estrategia con la vacuna 9-valente en niñas.

Variaciones de la cobertura vacunal

El aumento de la cobertura vacunal en las niñas tiene un impacto muy marcado en la RCEI de la vacunación universal, mientras que el aumento de la cobertura en los niños tiene un impacto modesto. Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad para probar tasas de cobertura del 10% al 90% en niñas y niños (Tabla 35).

Se puede observar, que las variaciones en la cobertura entre los niños no tienen mucho impacto sobre la RCEI de la vacunación universal. De hecho, en una situación con la cobertura del 80% entre las niñas, la

RCEI de la vacunación universal se mueve entre los 35.000 y 50.000 €/AVAC para las coberturas en niños entre el 10% y 90%. Con una cobertura del 80% en ambos sexos, la RCEI sería **49.248 €/AVAC**, es decir, peor que en el caso base. Al contrario, la relación entre la RCEI de la vacunación universal y la cobertura entre las niñas es casi exponencial en el sentido de que cuanto menor es la cobertura en niñas, más coste-efectiva es la estrategia universal. Si la tasa es del 72%, la RCEI cae a **27.519 €/AVAC**, mientras que si la tasa fuera del 87%, la RCEI aumentaría a **71.983 €/AVAC**.

Tabla 35. Impacto de la cobertura vacunal sobre la RCEI de la vacunación universal

| Cobertura vacunal en niños | | | | | | | | | | |
|----------------------------|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | 10% | 20% | 30% | 40% | 50% | 60% | 70% | 80% | 90% |
| Cobertura vacunal en niñas | 10% | Dominante |
| | 20% | Dominante | Dominante | Dominante | Dominante | Dominante | Dominante | 667,41 | 1.106,24 | 881,08 |
| | 30% | 1.347,61 | 1.173,18 | 1.284,33 | 1.770,93 | 609,91 | 1.905,04 | 1.196,63 | 2.574,66 | Dominante |
| | 40% | 3.628,73 | 3.473,11 | 3.451,67 | 3.795,18 | 4.497,49 | 6.625,73 | 4.651,86 | 5.385,20 | 5.471,18 |
| | 50% | 6.617,94 | 6.088,56 | 8.143,66 | 6.306,38 | 7.885,07 | 8.947,04 | 8.965,79 | 10.328,25 | 9.228,31 |
| | 60% | 11.450,19 | 12.758,13 | 12.883,04 | 14.097,99 | 15.971,38 | 15.029,77 | 14.638,95 | 15.366,32 | 17.251,19 |
| | 70% | 25.795,52 | 20.275,04 | 20.914,79 | 23.477,06 | 20.931,65 | 22.175,56 | 29.890,81 | 25.853,77 | 25.268,84 |
| | 80% | 39.004,99 | 35.134,38 | 36.586,08 | 36.833,97 | 39.423,31 | 42.359,67 | 44.465,16 | 49.248,15 | 36.770,49 |
| | 90% | 25.617,19 | 67.344,38 | 86.024,17 | 50.731,74 | 82.982,45 | 72.942,36 | 82.602,06 | 89.698,97 | 80.819,44 |

Las RCEI están calculadas para la vacunación universal con la vacuna 9-valente frente a la vacunación de niñas con la vacuna 9-valente.

Catch-up para varones

En este escenario se asumió la posibilidad de que se vacunen también adolescentes de 15 años y más, que no fueron vacunados en el programa universal. Debido a la edad de esta población, habría que administrar tres dosis de la vacuna.

Los resultados muestran que un programa de catch-up para niños aportaría relativamente pocos AVAC pero a un coste muy elevado, por lo que la RCEI está muy por encima del umbral de coste-efectividad: la vacunación universal con la vacuna 9-valente con el programa de catch-up resultaría en la ratio de **331.250 €/AVAC**, en comparación con el mismo programa sin catch-up.

Desvanecimiento del efecto de la vacuna

El análisis del caso base incorporó el supuesto de que la eficacia de las vacunas es de por vida, es decir, el efecto de la vacuna no disminuye con el tiempo. Los datos de los ensayos sugieren que no hay pérdida de eficacia hasta después de 14 años (189), y esto a menudo se interpreta como evidencia de eficacia de por vida. Un enfoque alternativo es suponer que la eficacia disminuye y que después de varios años es posible que las personas vacunadas ya no tengan ninguna protección contra la infección por VPH.

En este escenario se asumió que la eficacia total se mantendría desde los 12 años hasta los 22 años y que se reduciría en un 5% anual a partir de entonces. A los 36 años, la persona vacunada tendría la mitad de la protección lograda en el momento de la vacunación, y a los 53 años tendría el 20% de la eficacia original. En estas condiciones, la RCEI para la vacunación universal aumenta marginalmente a **35.190 €/AVAC**. La aplicación de reducciones más sustanciales en la duración de la eficacia aumenta aún más la RCEI, de modo que una reducción del 20% anual en la eficacia da como resultado una RCEI de 38.016 €/AVAC y una reducción del 50% anual da una RCEI de 40.117 € por AVAC.

Desutilidad relacionada con efectos adversos leves

El análisis del caso base incluyó una reducción de la utilidad para las reacciones adversas leves. Se contó con una desutilidad para la mayoría de las personas que experimentan una reacción adversa leve, que podría significar no ir al colegio por un día o perder un partido deportivo u otra actividad debido a un dolor en el brazo.

Sin embargo, la mayoría de las evaluaciones económicas anteriores no han incluido ninguna desutilidad para este resultado, posiblemente debido a que el impacto en la calidad de vida relacionada con la salud es tan pequeño que no se puede medir. En otras palabras, el impacto no es clínicamente significativo.

Por lo tanto, se realizó un análisis de escenario alternativo en el que la desutilidad se redujo del promedio del caso base de 0,034 a 0,01 sin cambios en la duración. La RCEI en este caso bajó a **30.733 €/AVAC**. En el caso de que se eliminarían las desutilidades relacionadas con los efectos adversos leves, tal como pasa, por ejemplo, en el modelo de MSD para España (31), la RCEI resultaría en **29.768 €/AVAC**, acercándose más al umbral de aceptabilidad.

Tasa de descuento

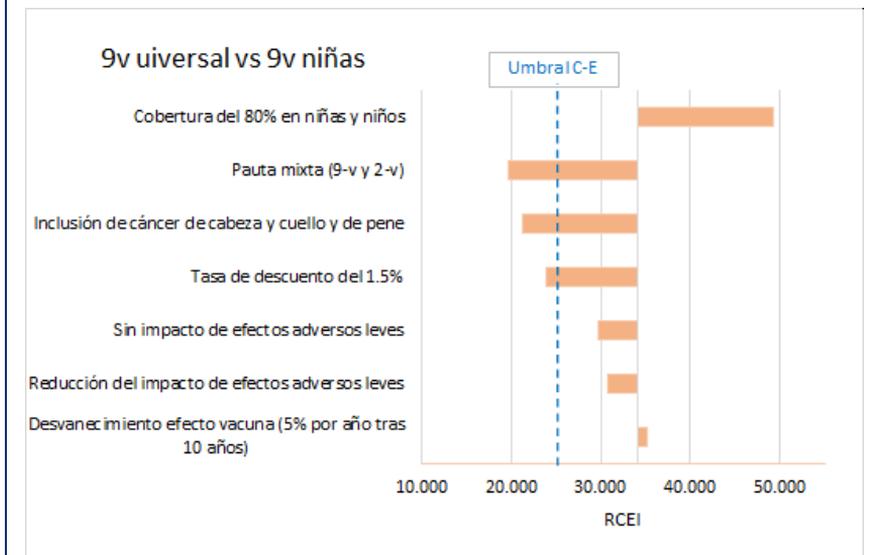
En el caso base se utilizó la tasa del 3% tanto para costes como para beneficios, recomendada para las evaluaciones económicas en España (190). La modificación de la tasa de descuento en valores alternativos tuvo un impacto sustancial sobre la RCEI de la estrategia universal.

Algunos modelos publicados, incluido el modelo del fabricante para España (31), disminuyeron la tasa en su análisis de sensibilidad a 1,5%. En este caso, la RCEI se redujo a **23.994 €/AVAC**, convirtiendo la estrategia universal en una opción coste-efectiva. Para examinar más el impacto de la tasa del descuento, se utilizaron valores más extremos: a una tasa del 6%, la RCEI aumentó enormemente a 151.611 €/AVAC, mientras que a una tasa del 0%, la RCEI cayó a 13.284 €/AVAC.

Resumen de los análisis por escenarios

En el siguiente gráfico se puede observar el impacto que tiene cada escenario estudiado sobre la coste-efectividad de la estrategia universal en comparación con la vacunación de niñas con la vacuna 9-valente (Figura 25).

Figura 25. Diagrama de tornado del análisis por escenarios



6. Discusión

El objetivo de este informe era responder a la pregunta de si sería coste-efectivo extender la vacunación frente al VPH a varones adolescentes en España. Para ello se ha realizado a) una revisión sistemática de la evidencia, b) un análisis de impacto presupuestario y c) un modelo de coste-efectividad.

La revisión de la literatura se centró en el coste-efectividad de la vacunación universal (niñas y niños) en comparación con la vacunación de solo niñas o no vacunación a nivel internacional, con un enfoque especial en la valoración de la credibilidad y relevancia de un modelo económico adaptado para España por el fabricante en 2019. La revisión sistemática actualizó un informe reciente, realizado por la agencia de ETS de Irlanda (HIQA) (26). Como parte de la revisión de la evidencia fueron revisados aspectos éticos de la universalización de la vacuna y su aceptabilidad en la población general.

Se estimó el impacto presupuestario de la hipotética implementación de la vacunación universal en España a 5 años, con un extenso análisis de sensibilidad acerca de los precios y de la cobertura vacunal tanto en niñas como en niños.

Por último, se desarrolló un modelo económico para valorar el coste-efectividad de la vacunación universal en comparación con la vacunación femenina. Esta evaluación se basó en un modelo existente, desarrollado por la agencia de Irlanda (26), que fue adaptado al contexto de España de 2020. Aparte de los parámetros específicos para nuestro país, como la incidencia de los cánceres atribuibles al VPH, la mortalidad o la calidad de vida poblacional, también se tomó en cuenta que la vacuna 4-valente deja de estar disponible a partir del año 2021.

A continuación, se discuten los aspectos más relevantes de los hallazgos de este informe, así como sus fortalezas y limitaciones.

6.1. Coste-efectividad

La revisión sistemática de las evaluaciones económicas incluyó 34 estudios que modelizaron los efectos de la vacunación universal frente al VPH. En más de la mitad de los estudios existía un conflicto de interés por la filiación de los autores o la fuente de la financiación del estudio. Dieciséis evaluaciones económicas fueron identificadas como relevantes para el contexto de España, tomando en cuenta criterios de relevancia como el país de realización, la cobertura de vacunación en niñas, las

estrategias comparadas y las medidas de resultados. Las conclusiones de estos estudios son variadas (5 a favor, 5 en contra y 6 según escenario) y sensibles a la cobertura vacunal en niñas, las enfermedades relacionadas con VPH incluidas en el análisis y especialmente al precio de la vacuna.

El modelo económico de este informe evaluó diferentes estrategias de la inmunización según la población vacunada y la vacuna utilizada. Las dos estrategias más eficientes, en el contexto español actual, son la vacunación de niñas y la vacunación universal, ambas usando la vacuna 9-valente. Al comparar estas dos estrategias, la ratio de coste-efectividad incremental (RCEI) de la vacunación universal se sitúa en 34.040 €/AVAC, lo que está por encima del umbral de la aceptabilidad estimado para España entre 20.000 y 25.000 €/AVAC (191). Este resultado se corresponde al caso base, en el que no está incluida la protección de la vacuna frente a los cánceres de pene y de cabeza y cuello. En línea con otros modelos publicados, este resultado es sensible a varios parámetros clave, que se comentan a continuación y que permiten plantear la validación cruzada del modelo de coste-efectividad.

6.1.1. Cáncer de cabeza y cuello y de pene

La evidencia actual de la eficacia de la vacuna frente al VPH en hombres se limita a la prevención de infecciones persistentes por VPH, verrugas genitales y lesiones precursoras del cáncer anal (neoplasia intraepitelial anal) con la vacuna 4-valente. No se dispone de una estimación significativa de la eficacia de la vacuna para las lesiones intraepiteliales de pene y no hay evidencia directa de la eficacia contra los cánceres anal, de pene y de cabeza y cuello (19).

Como es de esperar, cuando el análisis incluye la efectividad frente al cáncer de pene y de cabeza y cuello, el coste-efectividad de la vacunación universal mejora. A pesar de que asumir esta efectividad es un supuesto no basado en la evidencia hoy en día, quince de los 34 modelos incluyeron estas condiciones en los casos base. Esto no se corresponde con el enfoque conservador recomendado para las evaluaciones de tecnologías sanitarias, aunque cabría la posibilidad de que, en el futuro, pueda ser demostrada la protección frente a estos cánceres en hombres. Hay evidencia del incremento de los cánceres de cabeza y cuello asociados al VPH (192) y parece plausible biológicamente que si se reduce la exposición al VPH, se reduciría la incidencia de los cánceres de cabeza y cuello asociados.

Tanto el modelo del fabricante (31) como el modelo de este informe evaluaron la inclusión de estas condiciones en sus análisis de sensibilidad, en las que se confirma la mejora del coste-efectividad de la vacunación universal. En nuestro modelo, la RCEI caería por debajo del umbral de aceptabilidad (RCEI 21.353 €/AVAC), convirtiendo la vacunación universal en una estrategia coste-efectiva.

6.1.2. Cobertura vacunal

La influencia de la cobertura vacunal de las niñas sobre el coste-efectividad de la vacunación universal ha sido demostrada por numerosos estudios. Sin embargo, el contexto de la inmunización frente al VPH ha cambiado en los últimos años con la reducción de los precios de la vacuna y la inclusión de otras enfermedades relacionadas con el VPH en los análisis, y consecuentemente, la relación entre el coste-efectividad y la cobertura podría verse modificada.

Algunos estudios previos sugirieron que la vacunación de niños sería probablemente coste-efectiva, si la cobertura vacunal de las niñas fuera baja (97). De hecho, el modelo irlandés ha demostrado en un análisis de sensibilidad extenso, que por un lado, con mayor cobertura entre las niñas empeora el coste-efectividad de la inclusión de los niños en la inmunización de VPH, y por otro lado, que la cobertura entre los niños no tiene mayor influencia sobre el coste-efectividad de la vacunación universal (26). El modelo adaptado por el fabricante para España asumió una cobertura alta en niñas (77,8%) y algo más baja en niños (55%) y mostró que un incremento del 20% de las dos coberturas empeora la ratio coste-efectividad de la vacuna universal.

En la misma línea, el modelo de este informe, que en el caso base asume la cobertura del 80% entre las niñas y 70% entre los niños, muestra como la cobertura entre los niños tiene poca influencia sobre el coste-efectividad de la estrategia universal, mientras que la cobertura entre las mujeres es crucial.

6.1.3. Precio de la vacuna

La revisión de la literatura ha demostrado que el precio de la vacuna ha ido decreciendo a lo largo de los últimos 12 años, gracias al cambio de la pauta de 3 dosis a 2 dosis, pero también debido a la negociación pública entre la industria y las autoridades sanitarias nacionales. Los precios de la vacuna frente al VPH utilizada en los programas nacionales de inmunización pueden ser sustancialmente más bajos que los precios

oficialmente listados. Un estudio analizó recientemente los precios negociados por las autoridades sanitarias de 15 países Europeos y observó que el precio de la vacuna 2- ó 4-valente ha bajado desde 100€ a 30€ en los últimos 10 años y en el caso de la vacuna 9-valente el precio promedio era 50€ por dosis (193). Esto significa que los precios negociados pueden ser hasta cuatro veces menores que los oficialmente listados. De los estudios publicados se observa que el decremento en el precio de la vacuna mejora el coste-efectividad de la vacunación universal.

El ejemplo para nuestro contexto es el modelo del fabricante (MSD)(31) que adaptó un modelo dinámico de transmisión desarrollado por MSD para EEUU (51). Los precios por dosis utilizados en esta adaptación eran los precios oficiales del mercado en España: 104 € para la vacuna 4-valente y 78,03 € para la vacuna 2-valente. Se asumió un precio de 120 € para la vacuna 9-valente, ya que en ese momento no estaba comercializada en España. La RCEI de la vacunación universal frente a la vacunación solo en niñas con la vacuna 9-valente fue estimada en 53.000 €/AVAC, superando así el umbral de coste-efectividad de España (191). Sin embargo, en un análisis adicional no publicado (80), con precios de concursos públicos a nivel autonómico (40 € por dosis de la vacuna 9-valente), la RCEI fue calculada en 12.000 €/AVAC, siendo así la estrategia de vacunación universal con la vacuna 9-valente una opción coste-efectiva.

El modelo de este informe utilizó los precios fijados en el Acuerdo Marco para la selección de suministradores de vacunas por el Ministerio de Sanidad: 27,09€ para la vacuna 2-valente y 45€ para la vacuna 9-valente. Al variar estos precios, se observó, que la vacuna 2-valente queda dominada, aunque su precio baja sustancialmente. Esto se debe probablemente a que la vacuna 2-valente no protege contra las verrugas anogenitales, que por su prevalencia relativamente alta causan un gasto importante al sistema sanitario. Por otro lado, la vacuna 9-valente universal sería una estrategia coste-efectiva en España, en el caso base del modelo, si su precio bajara de 45€ a 27,9€ por dosis; la RCEI en este caso se quedaría en 25.000 €/AVAC.

6.1.4. Duración del efecto

La mayoría de los modelos publicados asumen que la duración del efecto de la vacuna es de por vida. Hasta la fecha, los estudios de eficacia de la vacuna no han sugerido una disminución de la protección con el tiempo. Sin embargo, el seguimiento más largo de los ensayos clínicos

disponibles es de 14 años (189), y en teoría la eficacia podría disminuir después de ese tiempo.

El modelo de este informe ha realizado un análisis del impacto potencial de la disminución de la eficacia después de diez años. Los resultados sugieren que el desvanecimiento tendría un impacto limitado en el coste-efectividad de la vacunación universal (35.190 €/AVAC para una disminución de la efectividad del 5% al año a partir del año 11 desde la vacunación). Hay que tener en cuenta que incluso con una eficacia decreciente, el período de protección coincide con el período de riesgo máximo de contraer la infección por VPH.

6.1.5. Tasa de descuento

Un parámetro con mayor influencia sobre el coste-efectividad es la tasa de descuento de los beneficios de la vacuna. En España se recomienda el descuento del 3% tanto para costes como para beneficios (194), y este porcentaje fue utilizado en el caso base del modelo de este informe, al igual que en el modelo para España del fabricante (31).

El problema de las intervenciones preventivas es que la mayoría de los costes incurren al principio, y por lo tanto no están afectados por el descuento, pero los beneficios ocurren en un futuro más o menos lejano, como es el caso de la vacuna (casos de cáncer evitados), y por lo tanto les afecta sustancialmente el descuento. Nuestro modelo muestra, que al bajar la tasa de descuento a la mitad (1,5%), la RCEI de la vacunación universal bajó de 34.040 a 23.994 €/AVAC, convirtiéndose en una estrategia coste-efectiva. Algo parecido pasó en el modelo de MSD para España (31), en el que la reducción de la tasa al 1,5% la RCEI cae de 53.000 a 18.000 €/AVAC, aún con los precios oficiales (no negociados).

En el Reino Unido, el JCVI (Joint Committee on Vaccination and Immunisation) se pronunció inicialmente (en junio 2016) en contra de la extensión de la vacuna frente al VPH a los niños, basándose en un modelo con una tasa de descuento del 3,5% (195). En julio de 2018, JCVI revisó la decisión y admitió un descuento del 1,5% para los beneficios, de acuerdo con las guías de evaluaciones económicas del Reino Unido para intervenciones de salud pública con beneficios para la salud a largo plazo (196). Esta modificación puso más peso en los beneficios clínicos y consecutivamente mejoró el coste-efectividad de la vacunación universal, que fue finalmente recomendada por JCVI (173). Sin embargo, esta modificación en las reglas universalmente aceptadas fue criticada por algunos autores como poco ética y favoreciendo una decisión políticamente popular pero no eficiente (197).

6.1.6. Vacuna 2-valente y la pauta mixta

La vacuna 2-valente en relación a la vacunación universal ha sido evaluada en escasos estudios económicos, probablemente debido a que no está autorizada para varones en EE.UU, aunque sí en Europa. Un estudio reciente, que no ha sido incluido en la revisión sistemática por su fecha de publicación posterior a la búsqueda bibliográfica, comparó la estrategia universal con la estrategia de vacunar solo niñas en Holanda, usando solamente la vacuna 2-valente (198). Los autores concluyen a favor de la vacunación universal, pero hay que tener en cuenta que a) la tasa de descuento de los beneficios fue del 1,5%, mientras la de costes fue del 4%; b) la cobertura vacunal usada en el modelo fue baja (46% en niñas y 30% en niños); c) no se incluyeron otras vacunas disponibles; d) el estudio fue financiado por el fabricante de la vacuna evaluada (GSK). Todas estas limitaciones favorecen la estrategia universal con la vacuna 2-valente.

El modelo de este informe incluyó la vacuna 2-valente entre las estrategias evaluadas. En el caso base, se le otorgó la misma efectividad para los genotipos incluidos (16 y 18) y seguridad que tiene la vacuna 4-valente. Aunque algunos estudios sugieren la protección cruzada de la vacuna 2-valente frente a algunos genotipos no incluidos en la vacuna (199), el modelo no contó con este efecto para ninguna de las vacunas evaluadas. Bajo estos supuestos, la vacunación universal con la vacuna 2-valente quedó dominada (más costosa y menos efectiva) por la universal con 4-valente o 9-valente, a pesar de su precio más bajo. Este resultado se debe, a que la vacuna 2-valente no protege contra las verrugas anogenitales, y aunque este problema de salud no es grave en comparación con los cánceres invasivos, está causando un gasto elevado para el sistema sanitario debido a su incidencia relativamente alta (5).

Por otro lado, se valoró una estrategia de pauta mixta con una dosis de la vacuna 2-valente y una de la 9-valente, como un escenario alternativo. Esta pauta ha sido evaluada en un ensayo clínico canadiense (145), y aunque el seguimiento es solamente de 7 meses, los resultados de inmunogenicidad y seguridad sugieren que la pauta mixta podría ser igual de efectiva y segura que la pauta de 2 dosis con la vacuna 9-valente. De hecho, en base a estos resultados, las autoridades sanitarias de Quebec recomendaron utilizar la pauta mixta para la inmunización universal, sin haber evaluado su coste-efectividad (188). El modelo de este informe simuló una estrategia de la vacunación universal con la pauta mixta en España, con una dosis de la vacuna 2-valente y una dosis de la 9-valente, y estimó la RCEI en 19.649 €/AVAC, es decir, sería una

estrategia coste-efectiva. Sin embargo, la evidencia de esta única experiencia no parece ser suficientemente robusta como para recomendar esta pauta para el calendario vacunal actual en España.

6.2. Aspectos éticos y de aceptabilidad

En algunos países de nuestro entorno, además de aspectos clínicos y económicos, se han tomado en cuenta aspectos éticos a la hora de informar las decisiones sobre la posible financiación pública e implantación de un programa de vacunación universal frente al VPH. En este informe se revisó la literatura acerca de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y relacionados con los pacientes relevantes en relación con la ampliación de la vacunación frente al VPH a niños.

Una gran parte de los artículos valora los argumentos éticos a tener en cuenta al ampliar la vacunación frente al VPH a varones. Estas consideraciones están basadas en un conjunto extenso de análisis compuesto por ocho revisiones narrativas (128,130–136) y 4 argumentaciones éticas (122,137–140,200). Muchos de estos artículos presentan conflictos de interés.

La mayor parte de los argumentos éticos encontrados son favorables a la universalización de la vacunación en cuanto a justicia, equidad y no discriminación. Sin embargo, ante la actual escasez de dosis la OMS recomienda limitar temporalmente la implementación de las estrategias de vacunación de ambos sexos para favorecer el suministro de dosis hacia los países con mayor carga por VPH (141).

La aceptabilidad de la vacuna viene determinada por la falta de conocimiento tanto de la existencia como de los objetivos y beneficios de la vacuna del VPH para los niños, de modo que a mayor conocimiento aumenta la aceptabilidad. También influye en la aceptabilidad la percepción de la seguridad de la vacuna.

6.3. Limitaciones

6.3.1. Limitaciones de la evidencia

- Más de la mitad de los estudios económicos identificados tuvieron conflicto de interés debido a la filiación de los autores y la fuente de la financiación del estudio. Este aspecto se tuvo en cuenta a lo largo de la elaboración del informe y sobre todo en la interpretación de los resultados y conclusiones.

- Los precios de las vacunas en la mayoría de los estudios son los precios oficiales que pueden ser significativamente más altos que los precios negociados con las autoridades sanitarias en cada país. Estos estudios, por lo tanto, pueden estar subestimando el coste-efectividad de la vacunación universal. Para el modelo de España desarrollado por el fabricante, se tomó en cuenta un análisis adicional no publicado con los precios negociados a nivel autonómico.
- Todos los modelos se basan en la eficacia de la vacuna contra la infección de los tipos vacunales y/o las lesiones precancerosas, ya que son los únicos resultados de salud disponibles. La protección real contra los cánceres invasivos podrá ser demostrada en el futuro a través de estudios con un seguimiento a largo plazo.

6.3.2. Limitaciones del modelo económico

- El modelo económico de este informe se basó en un modelo desarrollado para Irlanda, que a su vez estaba basado en modelos de Noruega y de EE.UU. El modelo utiliza tiempos discretos, modelizando transiciones anuales entre un número limitado de estados mutuamente excluyentes. Otros modelos han usado un número mayor de posibles estados y el método de tiempo continuo. Sin embargo, las simplificaciones de nuestro modelo reducen la cantidad de los datos requeridos para alimentar el modelo y permiten un enfoque completamente probabilístico.
- A pesar de que la mayoría de los parámetros claves fueron adaptados a España, hubo otras variables para las que no se disponía de valores específicos de nuestro contexto y se utilizaron valores de otros países o datos del proceso de la calibración del modelo original. Las fuentes de todos los parámetros utilizados están descritas y referenciadas a lo largo del documento.
- Se asumió que las personas que no cumplen con la pauta de dos dosis, no tienen ninguna protección contra la infección por VPH. Actualmente se está comprobando la hipótesis de que una sola dosis podría otorgar la misma eficacia que las dos dosis (201). El supuesto de este modelo es conservador y no favorece la inmunización universal.

- El modelo asume una población heterosexual y no simula la población de HSH. Se asume que los efectos de la vacuna en esta población son idénticos que en la población heterosexual.

7. Conclusiones

- El coste-efectividad de la vacunación universal frente al VPH fue evaluado en numerosos estudios económicos. Las conclusiones son variadas y dependen de un número de factores, como el precio de la vacuna, la cobertura vacunal especialmente en niñas, el umbral de coste-efectividad del país, el descuento de los beneficios o las enfermedades incluidas en el análisis. El modelo del fabricante (MSD) adaptado para España sugiere que la vacunación universal con la vacuna 9-valente podría ser coste-efectiva.
- El modelo realizado para este informe estimó que la vacunación universal en España, con la vacuna 9-valente, aporta más beneficios que otras estrategias, pero en comparación con la vacunación femenina no es coste-efectiva en el caso base conservador.
- Este informe muestra que la vacunación universal frente al VPH sería coste-efectiva en España si el modelo toma en cuenta la protección frente algunos cánceres adicionales (cabeza y cuello, pene) o si el precio de la vacuna baja. Asimismo, la pauta mixta, con las vacunas 9-valente y 2-valente, podría ser una estrategia coste-efectiva, pero sería necesaria evidencia más robusta sobre su efectividad.
- El impacto presupuestario anual de la vacunación universal se situaría entre 10 y 16 millones de Euros, dependiendo de la vacuna usada y la cobertura de vacunación.
- La vacunación universal cumpliría con consideraciones éticas de justicia, equidad y no discriminación. En algunos países se ha observado buena aceptabilidad a la vacunación universal, así como un aumento de la misma al mejorar el conocimiento sobre la enfermedad y las vacunas.

8. Recomendaciones

Según el criterio de coste-efectividad en el caso base, la vacunación universal no sería una estrategia coste-efectiva. Sin embargo, tanto la inclusión de los beneficios en la prevención de otros cánceres, como una reducción en el precio de la vacuna, la convertirían en una opción coste-efectiva. Además, existen argumentos a su favor en cuanto a las consideraciones éticas de justicia, equidad y no discriminación.

Por todo eso, sería recomendable introducir la estrategia de vacunación universal frente al VPH con una pauta vacunal de dos dosis a los 12 años de edad para ambos sexos en España, con la condición de revisar su coste-efectividad con nuevas evidencias sobre la efectividad, costes o pautas alternativas.

Contribución de los autores, colaboradores y revisores externos

Autores

- *Renata Linertová*.✉ Economista de la Salud. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Diseño, revisión de la literatura, extracción y síntesis de datos y redacción del informe.
- *Carmen Guirado Fuentes*. Doctora en Física. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Extracción y síntesis de datos, adaptación del modelo económico, redacción del informe.
- *Ana Toledo Chávarri*. Metodóloga cualitativa. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Evaluación de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes, redacción parcial del informe.
- *Laura Vallejo Torres*. Economista de la Salud. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC) – Diseño, análisis del impacto presupuestario y redacción del informe.
- *Lidia García Pérez*. Economista de la Salud. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Interpretación y redacción del informe.
- *Janet Delgado Rodríguez*. Enfermera, doctora en Filosofía. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias– Evaluación de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes, redacción parcial del informe.

- *Javier Mar Medina*. Doctor en medicina y cirugía. Unidad de Gestión Sanitaria y Unidad de Investigación AP-OSIs de Gipuzkoa, Hospital Alto Deba de Mondragón. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Extracción y síntesis de datos, adaptación del modelo económico, redacción del informe.
- *Iñaki Imaz Iglesia*. Instituto de Salud Carlos III. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Búsqueda de información, interpretación, y redacción de este informe.
- *Montserrat Carmona Rodríguez*. Instituto de Salud Carlos III. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Búsqueda de información, interpretación, y redacción de este informe.
- *Leticia Rodríguez Rodríguez*. Documentalista. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Diseño y ejecución de la búsqueda bibliográfica, revisión del informe.
- *Aurora Limia Sánchez*. Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública. Dirección General de salud, Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de Sanidad. – Interpretación y redacción de este informe.
- *Marta Soler Soneira*. Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública. Dirección General de salud, Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de Sanidad. – Interpretación y redacción de este informe.
- *Conor Teljeur*. Trinity College Dublin, Irlanda. Autor del modelo de Irlanda, Department of Public Health and Primary Care – Ayuda con la adaptación del modelo para España.
- *Pedro G. Serrano-Aguilar*. Jefe del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Revisión del informe.

✉ renata.linertova@sescs.es

Revisores externos

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de los siguientes reconocidos expertos en el tema, para asegurar su calidad, precisión y validez. Las aportaciones realizadas fueron incorporadas al documento

sólo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad.

- *Mireia Díaz Sanchís*. Unit of Infections and Cancer-Information and Interventions (UNIC-I&I), Cancer Epidemiology Research Programme (CERP), Institut Català d'Oncologia-Idibell
- *Jaime Jesús Pérez Martín*. Servicio de Prevención y Protección de Salud. Consejería de Sanidad de Murcia
- *Amós García Rojas*. Dirección General de Salud Pública. Gobierno de Canarias
- *Jesús Alonso Fernández*. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG).
- *Isabel Jimeno Sanz*. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG).
- *Walter Goycochea Valdivia*. Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP).
- *Abian Montesdeoca Melian*. Asociación Española de Pediatría, Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP).
- *Nuria García Sánchez*. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap).
- *Manuel García Cenoz*. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH).
- *Francisco Guillén Grima*. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH).
- *Lorenzo Armenteros del Olmo*. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG).
- *Luis Ortigosa del Castillo*. Asociación Española de Pediatría, Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP, Asesor interno). Sociedad Canaria de Pediatría de Santa Cruz de Tenerife.
- *María Teresa Rosanova*. Infectóloga pediatra, Buenos Aires, Argentina.

Declaración de intereses

Los autores del presente informe y sus revisores externos completaron un formulario de declaración de intereses.

Los autores del presente informe declaran no tener conflictos de intereses en relación con la tecnología evaluada y los comparadores considerados.

Los revisores externos declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Representantes de los pacientes, sociedades científicas e industria

Pacientes

- Asociación de afectadas por la vacuna del papiloma (AAVP) - *Alicia Capilla Lanagrán*.

Sociedades científicas

- Information Centre on HPV and Cancer- Institut Català d'Oncologia (ICO/IARC) - *Mireia Díaz Sanchís, Laia Bruni*.
- Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG) - *Jesús Alonso Fernández, Lorenzo Armenteros del Olmo, Isabel Jimeno Sanz*.
- Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) - *Walter Goycochea Valdivia*.
- Asociación Española de Pediatría, Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP) - *Abian Montesdeoca Melian*.
- Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH) - *Manuel García Cenoz, Francisco Guillén Grima*.
- Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP) - *Núria García Sánchez*.

Industria

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de las empresas relacionadas con las tecnologías bajo estudio. Las aportaciones realizadas fueron incorporadas al documento sólo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad. En el Anexo 5 se presentan los comentarios recibidos y las respuestas de los autores.

- GSK España - *Ricardo Emilio Boedo Facal*.

- MSD España - Paula Ramírez Boix.

Referencias

1. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis.* 2014 Nov 12;41(11):660–4.
2. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017–Recommendations. *Vaccine.* 2017 Oct 13;35(43):5753–5.
3. Vardas E, Giuliano AR, Goldstone S, Palefsky JM, Moreira ED, Penny ME, et al. External genital human papillomavirus prevalence and associated factors among heterosexual men on 5 continents. *J Infect Dis.* 2011 Jan 1;203(1):58–65.
4. Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, Guevara A, Mogensen O, Palefsky JM, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine.* 2015 Nov 27;33(48):6892–901.
5. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Feb;47:14–26.
6. Skinner SR, Wheeler CM, Romanowski B, Castellsagué X, Lazcano-Ponce E, Del Rosario-Raymundo MR, et al. Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: Analysis of the control arm of the VIVIANE study. *Int J cancer.* 2016 May 15;138(10):2428–38.
7. Jaisamrarn U, Castellsagué X, Garland SM, Naud P, Palmroth J, Del Rosario-Raymundo MR, et al. Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: Analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA study. *PLoS One.* 2013 Nov 19;8(11).
8. Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: A review. *BMC Cancer.* 2012;12(1):30.
9. Rosenberg T, Philipsen BB, Mehlum CS, Dyrvig A-K, Wehberg S, Chiril M, et al. Therapeutic Use of the Human Papillomavirus Vaccine on Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis.* 2019 Mar 15;219(7):1016–25.
10. MacHalek DA, Grulich AE, Jin F, Templeton DJ, Poynten IM. The epidemiology and natural history of anal human papillomavirus

- infection in men who have sex with men. *Sex Health*. 2012;9(6):527–37.
11. King EM, Oomeer S, Gilson R, Copas A, Beddows S, Soldan K, et al. Oral Human Papillomavirus Infection in Men Who Have Sex with Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0157976.
 12. de Sanjosé S, Serrano B, Tous S, Alejo M, Lloveras B, Quirós B, et al. Burden of Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. *JNCI Cancer Spectr*. 2018 Oct 1;2(4).
 13. European Medicines Agency. Cervarix | European Medicines Agency [Internet]. European public assessment report (EPAR). 2019 [cited 2019 Nov 20]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cervarix>
 14. European Medicines Agency. Gardasil | European Medicines Agency [Internet]. European public assessment report (EPAR). 2019 [cited 2019 Nov 20]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil>
 15. European Medicines Agency. Gardasil 9 | European Medicines Agency [Internet]. European public assessment report (EPAR). 2019 [cited 2019 Nov 20]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9>
 16. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira Jr. ED, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males.[Erratum appears in *N Engl J Med*. 2011 Apr 14;364(15):1481]. *N Engl J Med*. 2011;364(5):401–11.
 17. Goldstone SE, Jessen H, Palefsky JM, Giuliano AR, Moreira ED, Vardas E, et al. Quadrivalent HPV vaccine efficacy against disease related to vaccine and non-vaccine HPV types in males. *Vaccine*. 2013 Aug 20;31(37):3849–55.
 18. Drolet M, Bénard É, Boily M-C, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015 May;15(5):565–80.
 19. European Centre for Disease Prevention and Control. Public consultation on draft guidance for introduction of HPV vaccines in EU countries: focus on 9-valent HPV vaccine and vaccination of boys and people living with HIV. 2019.

20. Haute Autorité de Santé (HAS). Élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons.
21. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.
22. EUnetHTA JA2 WP8 DELIVERABLE HTA Core Model Version 3.0 for the full assessment of Diagnostic Technologies, Medical and Surgical Interventions, Pharmaceuticals and Screening Technologies. 2016.
23. EUnetHTA. EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit & Glossary. 2011.
24. Wild C, Erdös J, Warmuth M, Hinterreiter G, Krämer P, Chalon P. Planned and ongoing projects (POP) database: Development and results. *Int J Technol Assess Health Care*. 2015 Mar 6;30(5):497–503.
25. KCE Belgian Health Care Knowledge Centre. Cost-effectiveness analysis of HPV vaccination of boys in Belgium 2019. 2019.
26. Health Information and Quality Authority (HIQA). Health Technology Assessment (HTA) of extending the national immunisation schedule to include HPV vaccination of boys. 2018.
27. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction. 2019.
28. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, García-Pérez L, Castilla I, Valcárcel Nazco C, Linertová R, et al. Valor Monetario de un Año de Vida Ajustado por Calidad: Estimación empírica del coste de oportunidad en el Sistema Nacional de Salud. 2015.
29. Jaime Caro J, Eddy DM, Kan H, Kaltz C, Patel B, Eldessouki R, et al. Questionnaire to assess relevance and credibility of modeling studies for informing health care decision making: An ISPOR-AMCP-NPC good practice task force report. *Value Heal*. 2014;17(2):174–82.
30. Philips Z, Bojke L, Sculpher M, Claxton K, Golder S. Good practice guidelines for decision-analytic modelling in health technology assessment: a review and consolidation of quality assessment. *Pharmacoeconomics*. 2006 Jan;24(4):355–71.
31. De La Fuente J, Hernandez Aguado JJ, Martín MS, Boix PR,

- Cedillo S, López N. Estimating the epidemiological impact and cost-effectiveness profile of a nonavalent HPV vaccine in Spain. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;5515:1–13.
32. Instituto Nacional de Estadística (INE). INEbase / Demografía y población / Cifras de población y Censos demográficos / Proyecciones de población / Últimos datos [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 8]. Available from: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176953&menu=ultiDatos&idp=1254735572981
 33. Puñal-Riobóo J, Baños-Álvarez E, Varela-Lema L, Castillo Muñoz M, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. 2016.
 34. Ferris DG, Samakoses R, Block SL, Lazcano-Ponce E, Restrepo JA, Mehlsen J, et al. 4-Valent Human Papillomavirus (4vHPV) Vaccine in Preadolescents and Adolescents After 10 Years. *Pediatrics*. 2017 Dec;140(6).
 35. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 9;
 36. Parsons J, Merlin T, Gold M. Serious adverse events associated with HPV vaccination.
 37. Coelho PLS, da Silva Calestini GL, Alvo FS, de Moura Freitas JM, Castro PMV, Konstantyner T. [Safety of human papillomavirus 6, 11, 16 and 18 (recombinant): systematic review and meta-analysis]. *Rev Paul Pediatr*. 2015;33(4):474–82.
 38. Costa APF, Cobucci RNO, da Silva JM, da Costa Lima PH, Giraldo PC, Gonçalves AK. Safety of Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Immunol Res*. 2017;2017:3736201.
 39. Lu B, Kumar A, Castellsagué X, Giuliano AR. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2011 Jan 12;11:13.
 40. Medeiros LR, Rosa DD, Da Rosa MI, Bozzetti MC, Zanini RR. Efficacy of human papillomavirus vaccines a systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Oct;19(7):1166–76.

41. Meggiolaro A, Migliara G, La Torre G. Association between Human Papilloma Virus (HPV) vaccination and risk of Multiple Sclerosis: A systematic review. Vol. 14, Human Vaccines and Immunotherapeutics. Taylor and Francis Inc.; 2018. p. 1266–74.
42. Ogawa Y, Takei H, Ogawa R, Mihara K. Safety of human papillomavirus vaccines in healthy young women: a meta-analysis of 24 controlled studies. *J Pharm Heal care Sci.* 2017;3:18.
43. Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ.* 2007 Aug 28;177(5):469–79.
44. Setiawan D, Luttjeboer J, Pouwels KB, Wilschut JC, Postma MJ. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV) vaccination in Asian populations from six countries: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 2017 Mar 1;47(3):265–76.
45. Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *Br J Cancer.* 2007 Nov 9;97(9):1322–8.
46. Qendri V, Bogaards JA, Berkhof J. Health and Economic Impact of a Tender-Based, Sex-Neutral Human Papillomavirus 16/18 Vaccination Program in the Netherlands. *J Infect Dis.* 2017 Jul 15;216(2):210–9.
47. Zechmeister I, Blasio BF de, Garnett G, Neilson AR, Siebert U. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus-vaccination programs to prevent cervical cancer in Austria. *Vaccine.* 2009 Aug 13;27(37):5133–41.
48. Kotsopoulos N, Connolly MP, Remy V. Quantifying the broader economic consequences of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Germany applying a government perspective framework. *Health Econ Rev.* 2015 Dec 22;5(1):23.
49. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. A multi-type HPV transmission model. *Bull Math Biol.* 2008 Nov;70(8):2126–76.
50. Bresse X, Goergen C, Prager B, Joura E. Universal vaccination with the quadrivalent HPV vaccine in Austria: Impact on virus circulation, public health and cost-effectiveness analysis. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2014;14(2):269–81.
51. Elbasha EH, Dasbach EJ. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine.* 2010 Oct 4;28(42):6858–67.

52. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(1):28–41.
53. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Puig A, Reynales-Shigematsu LM. Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: A transmission dynamic model-based evaluation. *Vaccine.* 2007 Dec 21;26(1):128–39.
54. 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.* 2017 Jan 2;17(1):85–98.
55. Mennini FS, Bonanni P, Bianic F, de Waure C, Baio G, Plazzotta G, et al. Cost-effectiveness analysis of the nine-valent HPV vaccine in Italy. *Cost Eff Resour Alloc.* 2017 Dec 11;15(1):11.
56. Tay SK, Lee BW, Sohn WY, Lee IH, Mathur G, Sanicas M, et al. Cost-effectiveness of two-dose human papillomavirus vaccination in Singapore. *Singapore Med J.* 2018 Jul 1;59(7):370–82.
57. Ortiz AP, Ortiz-Ortiz KJ, Ríos M, Laborde J, Kulkarni A, Pillsbury M, et al. Modelling the effects of quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) vaccination in Puerto Rico. Hozbor DF, editor. *PLoS One.* 2017 Nov 30;12(11):e0184540.
58. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Dunne EF, Markowitz LE. The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. *Vaccine.* 2011 Oct;29(46):8443–50.
59. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Markowitz LE. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in the United States. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(2):244–51.
60. Jiménez E. Cost-effectiveness of HPV- vaccination of boys aged 12 in a Norwegian setting. Report from Kunnskapscenteret Health Technology Assessment (Metodevurdering). 2015. 1–132 p.
61. 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.* 2018 Aug;36(34):5160–5.
62. Wolff E. Health economic evaluation of universal HPV vaccination within the Swedish national vaccination programme for children. 2017.

63. Chesson HW, Meites E, Ekwueme DU, Saraiya M, Markowitz LE. Cost-effectiveness of nonavalent HPV vaccination among males aged 22 through 26 years in the United States. *Vaccine*. 2018 Jul 5;36(29):4362–8.
64. Brisson M, Bénard É, Drolet M, Bogaards JA, Baussano I, Vänskä S, et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *Lancet Public Heal*. 2016;1(1):e8–17.
65. 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 Dec 11;13(1):4.
66. Chanthavilay P, Reinharz D, Mayxay M, Phongsavan K, Marsden DE, Moore L, et al. The economic evaluation of human papillomavirus vaccination strategies against cervical cancer in women in Lao PDR: a mathematical modelling approach. *BMC Health Serv Res*. 2016 Dec 22;16(1):418.
67. Taira A V, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis*. 2004 Nov;10(11):1915–23.
68. Graham DM, Isaranuwachai W, Habbous S, De Oliveira C, Liu G, Siu LL, et al. A cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination of boys for the prevention of oropharyngeal cancer. *Cancer*. 2015 Jun 1;121(11):1785–92.
69. Burger EA, Sy S, Nygård M, Kristiansen IS, Kim JJ. Prevention of HPV-related cancers in Norway: Cost-effectiveness of expanding the HPV vaccination program to include pre-adolescent boys. *PLoS One*. 2014 Mar 20;9(3).
70. Damm O, Horn J, Mikolajczyk RT, Kretzschmar MEE, Kaufmann AM, Deleré Y, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Germany. *Cost Eff Resour Alloc*. 2017 Dec 4;15(1):18.
71. Haeussler K, Marcellusi A, Mennini FS, Favato G, Picardo M, Garganese G, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Universal Human Papillomavirus Vaccination Using a Dynamic Bayesian Methodology: The BEST II Study. *Value Heal*. 2015 Dec 1;18(8):956–68.
72. Jit M, Choi YH, Edmunds WJ. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *BMJ*. 2008 Jul

17;337:a769.

73. Kim JJ, Goldie SJ. Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States. *BMJ*. 2009 Oct 8;339(oct08 2):b3884–b3884.
74. Kulasingam S, Connelly L, Conway E, Hocking JS, Myers E, Regan DG, et al. A cost-effectiveness analysis of adding a human papillomavirus vaccine to the Australian National Cervical Cancer Screening Program. *Sex Health*. 2007 Sep;4(3):165–75.
75. Laprise J-F, Drolet M, Boily M-C, Jit M, Sauvageau C, Franco EL, et al. Comparing the cost-effectiveness of two- and three-dose schedules of human papillomavirus vaccination: A transmission-dynamic modelling study. *Vaccine*. 2014 Oct 7;32(44):5845–53.
76. Jiménez E, Torkilseng EB, Klemp M. Cost-Effectiveness of HPV-Vaccination of Boys Aged 12 in a Norwegian Setting. Cost-Effectiveness of HPV-Vaccination of Boys Aged 12 in a Norwegian Setting. Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2015.
77. Olsen J, Jepsen MR. Human papillomavirus transmission and cost-effectiveness of introducing quadrivalent HPV vaccination in Denmark. *Int J Technol Assess Health Care*. 2010 Apr;26(2):183–91.
78. Pearson AL, Kvizhinadze G, Wilson N, Smith M, Canfell K, Blakely T. Is expanding HPV vaccination programs to include school-aged boys likely to be value-for-money: a cost-utility analysis in a country with an existing school-girl program. *BMC Infect Dis*. 2014 Dec 26;14(1):351.
79. Sharma M, Sy S, Kim J. The value of male human papillomavirus vaccination in preventing cervical cancer and genital warts in a low-resource setting. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2016 May;123(6):917–26.
80. Merck Sharp & Dohme. Análisis de las estrategias de vacunación frente al VPH en España.
81. INEbase/ Demografía y población / Fenómenos demográficos [Internet]. Available from: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254735573002
82. Merck Sharp & Dohme. A health economic evaluation of a 9-valent HPV vaccine : Spain analysis. Technical report. 2019.
83. INEbase / Sociedad /Salud /Encuesta de salud y hábitos sexuales

- / Resultados/ Microdatos [Internet]. Available from: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176785&menu=resultados&secc=1254736195307&idp=1254735573175
84. Mercer CH, Tanton C, Prah P, Erens B, Sonnenberg P, Clifton S, et al. Changes in sexual attitudes and lifestyles in Britain through the life course and over time: Findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal). *Lancet*. 2013;382(9907):1781–94.
 85. Natsal-3 [Internet]. Available from: <http://www.natsal.ac.uk/natsal-3.aspx>
 86. Schmitt DP. Sociosexuality from Argentina to Zimbabwe: A 48-nation study of sex, culture, and strategies of human mating. *Behav Brain Sci*. 2005;28(2):247–75.
 87. INEbase / Sociedad /Salud /Encuesta europea de salud en España / Resultados [Internet]. Available from: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176784&menu=resultados&idp=1254735573175
 88. Cervical cancer survival statistics | Cancer Research UK [Internet]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/cervical-cancer/survival>
 89. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2014;372(8):711–23.
 90. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, de Andrade RP, Ault KA, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017 Nov 11;390(10108):2143–59.
 91. Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet*. 2007;
 92. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1928–43.

93. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet*. 2007;369(9574):1693–702.
94. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2011 Oct 27;365(17):1576–85.
95. Gil-Prieto R, Ester PV, Álvaro-Meca A, Rodríguez MSM, De Miguel ÁG. The burden of hospitalizations for anus and penis neoplasm in Spain (1997-2008). *Hum Vaccines Immunother*. 2012;8(2):191–7.
96. Gil-Prieto R, Ester PV, Álvaro-Meca A, San Martín Rodríguez M, De Miguel ÁG. The burden of hospitalizations for head and neck neoplasm in Spain (1997-2008): An epidemiologic study. *Hum Vaccines Immunother*. 2012;8(6):788–98.
97. Diaz M, De Sanjose S, Ortendahl J, O'Shea M, Goldie SJ, Bosch FX, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and screening in Spain. *Eur J Cancer*. 2010;46(16):2973–85.
98. Castellsagué X, Rémy V, Puig-Tintoré LM, De La Cuesta RS, Gonzalez-Rojas N, Cohet C. Epidemiology and costs of screening and management of precancerous lesions of the cervix. *J Low Genit Tract Dis*. 2009;13(1):38–45.
99. Morano R, Torné A, Castellsagué X. Impacto sanitario y económico de la vacunación frente al cáncer de cérvix y lesiones precursoras en España. *Progresos Obstet y Ginecol*. 2012 Aug 1;55(7):299–303.
100. Georgalis L, De Sanjosé S, Esnaola M, Bosch FX, Diaz M. Present and future of cervical cancer prevention in Spain: A cost-effectiveness analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2016;25(5):430–9.
101. Cortés J, Hurtado P, Castellsagué X. M356 BURDEN OF DISEASE DUE TO VULVAR AND VAGINAL CANCERS IN SPAIN. *Int J Gynecol Obstet*. 2012 Oct 1;119(S3):S644–5.
102. Castellsagué X, Cohet C, Puig-Tintoré LM, Acebes LO, Salinas J, Martin MS, et al. Epidemiology and cost of treatment of genital warts in Spain. *Eur J Public Health*. 2009;19(1):106–10.
103. Bergeron C, Breugelmans JG, Bouée S, Lorans C, Bénard S, Rémy V. Coût du dépistage et de la prise en charge des lésions

- précancéreuses du col utérin en France. *Gynecol Obstet Fertil*. 2006;34(11):1036–42.
104. Trapero-Bertran M, Acera Pérez A, De Sanjosé S, Manresa Domínguez JM, Rodríguez Capriles D, Rodríguez Martínez A, et al. Cost-effectiveness of strategies to increase screening coverage for cervical cancer in Spain: the CRIVERVA study. *BMC Public Health*. 2017;17(1):1–8.
 105. Szende A, Janssen B, Cabasés J. Self-reported population health: An international perspective based on EQ-5D. *Self-Reported Population Health: An International Perspective Based on EQ-5D*. 2014. 1–196 p.
 106. Dominiak-Felden G, Cohet C, Atrux-Tallau S, Gilet H, Tristram A, Fiander A. Impact of human papillomavirus-related genital diseases on quality of life and psychosocial wellbeing: Results of an observational, health-related quality of life study in the UK. *BMC Public Health*. 2013;13(1):1–11.
 107. Chadha NK, Allegro J, Barton M, Hawkes M, Harlock H, Campisi P. The quality of life and health utility burden of recurrent respiratory papillomatosis in children. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2010;143(5):685–90.
 108. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom. *Med Decis Mak*. 2011 Mar 21;31(6):800–4.
 109. Hu D, Goldie S. The economic burden of noncervical human papillomavirus disease in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(5):500.e1-500.e7.
 110. Bladé AT, Saladrigues M del P, Gimferrer MC, Quittllet FA, Ortiz DA, Piqué XC, et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. Vol. 57, *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2014. 1–53 p.
 111. IARC Publications Website - GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0 [Internet]. Available from: <https://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012>
 112. Instituto Nacional de Estadística. (Spanish Statistical Office) [Internet]. Available from: <https://www.ine.es/>
 113. 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*. 2017;12:19.
114. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Heal Econ (United Kingdom)*. 2018;27(4):746–61.
 115. Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R, et al. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2004;8(36).
 116. García S, Dominguez-Gil M, Gayete J, Rojo S, Muñoz JL, Salas JS, et al. [Prevalence of human papillomavirus in Spanish women from a population screening program]. *Rev Esp Quimioter*. 2017 Jun;30(3):177–82.
 117. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA*. 2007 Feb 28;297(8):813–9.
 118. Marqués Espí JA, Peiró S, Medrano Heredia J. Variaciones en las tasas estandarizadas de intervenciones quirúrgicas en Alicante. 2003.
 119. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones, Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. 2018.
 120. Prieto L, Sacristán JA, Antoñanzas F, Rubio-Terrés C, Pinto Joan Rovira JL, el grupo ECOMED por, et al. Análisis coste-efectividad en la evaluación económica de intervenciones sanitarias. Vol. 122, *Med Clin (Barc)*. 2004.
 121. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Coberturas de Vacunación [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 18]. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>
 122. Malmqvist E, Natunen K, Lehtinen M, Helgesson G. Just implementation of human papillomavirus vaccination. *J Med Ethics*. 2012;38(4):247–9.
 123. Lacombe-Duncan A, Newman PA, Baiden P. Human papillomavirus vaccine acceptability and decision-making among adolescent boys and parents: A meta-ethnography of qualitative

- studies. *Vaccine*. 2018;36(19):2545–58.
124. Newman PA, Logie CH, Lacombe-Duncan A, Baiden P, Tepjan S, Rubincam C, et al. Parents' uptake of human papillomavirus vaccines for their children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*. 2018;8(4):1–16.
 125. Prue G, Shapiro G, Maybin R, Santin O, Lawler M. Knowledge and acceptance of human papillomavirus (HPV) and HPV vaccination in adolescent boys worldwide: A systematic review. *J Cancer Policy*. 2016;10:1–15.
 126. Radisic G, Chapman J, Flight I, Wilson C. Factors associated with parents' attitudes to the HPV vaccination of their adolescent sons: A systematic review. *Prev Med (Baltim)*. 2017;95:26–37.
 127. Portero-Alonso A, Alguacil-Ramos AM, Martín-Ivorra R, Pastor-Villalba E, Lluch-Rodrigo JA. Conocimientos, creencias y actitudes de los adolescentes sobre la vacuna del virus del papiloma humano en la Comunidad Valenciana. *Vacunas*. 2012;13(1):7–14.
 128. Abramowitz L, Descamps P, Denis F, Dommergues MA, Pradat P, St Guily JL, et al. Perspectives papillomavirus and cancers: Should we extend vaccination to boys in France? *J Public Heal (United Kingdom)*. 2017;39(4):e229–34.
 129. Brotherton JML, Giuliano AR, Markowitz LE, Dunne EF, Ogilvie GS. Monitoring the impact of HPV vaccine in males—Considerations and challenges. *Papillomavirus Res*. 2016;2:106–11.
 130. Daley EM, Vamos CA, Thompson EL, Zimet GD, Rosberger Z, Merrell L, et al. The feminization of HPV: How science, politics, economics and gender norms shaped U.S. HPV vaccine implementation. *Papillomavirus Res*. 2017;3(March):142–8.
 131. Georgousakis M, Jayasinghe S, Brotherton J, Gilroy N, Chiu C, Macartney K. Population-wide vaccination against human papillomavirus in adolescent boys: Australia as a case study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(8):627–34.
 132. Law VG, Gustafson DL. Challenging 'girls only' publicly funded human papillomavirus vaccination programmes. *Nurs Inq*. 2017;24(1).
 133. Prue G, Lawler M, Baker P, Warnakulasuriya S. Human papillomavirus (HPV): making the case for 'Immunisation for All.' *Oral Dis*. 2017;23(6):726–30.
 134. Shani K, Khairandish A, Brennan DJ. Health equity implications of excluding boys and vulnerable young men from Ontario's HPV

- immunization program. *Univ Toronto Med J*. 2016;93(3):35–8.
135. Thompson M. Who's guarding what? A poststructural feminist analysis of gardasil discourses. *Health Commun*. 2010;25(2):119–30.
 136. White MD. Pros, cons, and ethics of HPV vaccine in teens-Why such controversy? *Transl Androl Urol*. 2014;3(4):429–34.
 137. De Melo-Martán I, Intemann K. Feminist resources for biomedical research: Lessons from the HPV vaccines. *Hypatia*. 2011;26(1):79–101.
 138. Luyten J, Engelen B, Beutels P. The sexual ethics of HPV vaccination for boys. *HEC Forum*. 2014;26(1):27–42.
 139. Rae M, Kerridge I. Vaccines - But not as we know them: An ethical evaluation of HPV vaccination policy in Australia. *Aust N Z J Public Health*. 2011;35(2):176–9.
 140. Malmqvist E, Helgesson G, Lehtinen J, Natunen K, Lehtinen M. The ethics of implementing human papillomavirus vaccination in developed countries. *Med Heal Care Philos*. 2011;14(1):19–27.
 141. World Health Organization. Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire.
 142. Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, Esmay PO, Basu P, Prabhu P, et al. Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study. *Vaccine*. 2018 Aug 6;36(32):4783–91.
 143. 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*. 2018 Aug 6;36(32):4823–9.
 144. Markowitz LE, Drolet M, Perez N, Jit M, Brisson M. Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: Systematic review of data from national immunization programs. *Vaccine*. 2018 Aug 6;36(32):4806–15.
 145. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, De Serres G, Ouakki M, Unger ER. Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of nonavalent vaccine – A randomized clinical trial. *Vaccine*. 2018;36(46):7017–24.
 146. 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*. 2010;24(2):154–

- 70.
147. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; 2018.
 148. Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P, Desai M, Gilham C, Bailey A, et al. HPV testing in routine cervical screening: Cross sectional data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer*. 2006 Jul 3;95(1):56–61.
 149. Sargent A, Bailey A, Almonte M, Turner A, Thomson C, Peto J, et al. Prevalence of type-specific HPV infection by age and grade of cervical cytology: Data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer*. 2008 May 20;98(10):1704–9.
 150. Kjær SK, Breugelmans G, Munk C, Junge J, Watson M, Iftner T. Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. *Int J Cancer*. 2008 Oct 15;123(8):1864–70.
 151. Ramanakumar A V., Naud P, Roteli-Martins CM, de Carvalho NS, de Borba PC, Teixeira JC, et al. Incidence and duration of type-specific human papillomavirus infection in high-risk HPV-naïve women: results from the control arm of a phase II HPV-16/18 vaccine trial. *BMJ Open*. 2016 Aug 26;6(8):e011371.
 152. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in Spain. 2019.
 153. Health Information and Quality Authority (HIQA). Health technology assessment of human papillomavirus testing as the primary screening method for prevention of cervical cancer. 2017.
 154. Brotons M, Monfil L, Roura E, Duarte-Salles T, Casabona J, Urbiztondo L, et al. Impact of a single-age cohort human papillomavirus vaccination strategy in Catalonia, Spain: Population-based analysis of anogenital warts in men and women. *Prev Med (Baltim)*. 2020;138(June):1–7.
 155. Armstrong LR, Preston EJD, Reichert M, Phillips DL, Nisenbaum R, Todd NW, et al. Incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle. *Clin Infect Dis*. 2000;31(1):107–9.
 156. HPV INFORMATION CENTRE [Internet]. [cited 2020 Nov 19]. Available from: <https://www.hpvcentre.net/datastatistics.php>
 157. de Sanjose S, Quint WGV, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide

- study. *Lancet Oncol.* 2010 Nov;11(11):1048–56.
158. Alemany L, Saunier M, Tinoco L, Quirós B, Alvarado-Cabrero I, Alejo M, et al. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: A worldwide study in 597 samples. *Eur J Cancer.* 2014;50(16):2846–54.
 159. Alemany L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, Quirós B, Salmeron J, Shin HR, et al. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer.* 2015 Jan 1;136(1):98–107.
 160. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Jun 1;108(6).
 161. De Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, Tous S, Alejo M, Bigby SM, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer.* 2013 Nov;49(16):3450–61.
 162. Alemany L, Cubilla A, Halc G, Kasamatsu E, Quirós B, Masferrer E, et al. Role of Human Papillomavirus in Penile Carcinomas Worldwide. *Eur Urol.* 2016 May 1;69(5):953–61.
 163. Angelis DR. EURO CARE-5 on-line database Data and methods Extract from “Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study” Study design and data collection Data for adults with cancer were provided by 107 population-based cancer registries from 29 countries grouped into five regions. Vol. 15, *Lancet Oncol.* 2014.
 164. Baili P, DI Salvo F, Marcos-Gragera R, Siesling S, Mallone S, Santaquilani M, et al. Age and case mix-standardised survival for all cancer patients in Europe 1999-2007: Results of EURO CARE-5, a population-based study. *Eur J Cancer.* 2015 Oct 1;51(15):2120–9.
 165. MSCBS. Cobertura de vacunación de la primera y segunda dosis de VPH en mujeres. Comunidades autónomas. Año 2018. [Internet]. 2018 [cited 2019 Nov 8]. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Tabla11.pdf>
 166. Australian Government Department of Health. Historical data from the National HPV Vaccination Program Register. 2020.
 167. Gee J, Naleway A, Shui I, Baggs J, Yin R, Li R, et al. Monitoring the

- safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: Findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine*. 2011 Oct 26;29(46):8279–84.
168. Villa A, Patton LL, Giuliano AR, Estrich CG, Pahlke SC, O'Brien KK, et al. Summary of the evidence on the safety, efficacy, and effectiveness of human papillomavirus vaccines Umbrella review of systematic reviews. *J Am Dent Assoc*. 2020;151:245-254.e24.
 169. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*. 2006 Dec 4;95(11):1459–66.
 170. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Mar;102(5):325–39.
 171. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males. *N Engl J Med*. 2011 Feb 3;364(5):401–11.
 172. Brisson M, Laprise JF, Drolet M, Van de Velde N, Franco EL, Kliewer E V., et al. Comparative cost-effectiveness of the quadrivalent and bivalent human papillomavirus vaccines: A transmission-dynamic modeling study. *Vaccine*. 2013;31(37):3863–71.
 173. Datta S, Pink J, Medley GF, Petrou S, Staniszewska S, Underwood M, et al. Assessing the cost-effectiveness of HPV vaccination strategies for adolescent girls and boys in the UK. *BMC Infect Dis*. 2019 Jun 24;19(1).
 174. Salud En LA. ENCUESTA NACIONAL DE SALUD ESPAÑA 2011/12 SERIE Informes monográficos 3 CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON.
 175. Woodhall SC, Jit M, Soldan K, Kinghorn G, Gilson R, Nathan M, et al. The impact of genital warts: Loss of quality of life and cost of treatment in eight sexual health clinics in the UK. *Sex Transm Infect*. 2011 Oct;87(6):458–63.
 176. Conway EL, Farmer KC, Lynch WJ, Rees GL, Wain G, Adams J. Quality of life valuations of HPV-associated cancer health states by the general population. *Sex Transm Infect*. 2012 Nov;88(7):517–21.

177. Cromwell I, Gaudet M, Peacock SJ, Aquino-Parsons C. Cost-effectiveness analysis of anal cancer screening in women with cervical neoplasia in British Columbia, Canada. *BMC Health Serv Res.* 2016 Jun 27;16(1).
178. Meregaglia M, Cairns J. A systematic literature review of health state utility values in head and neck cancer. Vol. 15, *Health and Quality of Life Outcomes.* BioMed Central Ltd.; 2017.
179. Sosnowski R, Wolski JK, Kulpa M, Zi talewicz U, Kosowicz M, Kalinowski T, et al. Assessment of quality of life in patients surgically treated for penile cancer: Impact of aggressiveness in surgery. *Eur J Oncol Nurs.* 2017 Dec 1;31:1–5.
180. de Kok IMCM, Korfage IJ, van den Hout WB, Helmerhorst TJM, Habbema JDF, Essink-Bot ML, et al. Quality of life assumptions determine which cervical cancer screening strategies are cost-effective. *Int J Cancer.* 2018 Jun 1;142(11):2383–93.
181. Soler Soneira M, Olmedo Lucerón C, Sánchez-Cambronero Cejudo L, Cantero Gudino E, Limia Sánchez A. El coste de vacunar a lo largo de toda la vida en España. *Rev Esp Salud Publica.* 2020;94:18–20.
182. Oblikue Consulting S. Base de datos de costes sanitarios y ratios coste-efectividad españoles: eSalud [Internet]. [cited 2020 Dec 1]. Available from: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>
183. Larrañaga I, Millas J, Soto-Gordoa M, Arrospide A, San Vicente R, Irizar M, et al. The impact of patient identification on an integrated program of palliative care in Basque Country. *Aten Primaria.* 2019 Feb 1;51(2):80–90.
184. Díaz M, Moraña D, Rodríguez-Salés V, Ibáñez R, Espinás JA, de Sanjosé S. Moving towards an organized cervical cancer screening: costs and impact. *Eur J Public Health.* 2018 Dec 1;28(6):1132–8.
185. Mar J, Errasti J, Soto-Gordoa M, Mar-Barrutia G, Martínez-Llorente JM, Domínguez S, et al. Valoración del coste económico del cáncer colorrectal según estadio tumoral. *Cir Esp.* 2017 Feb 1;95(2):89–96.
186. López N, Gil-de-Miguel Á, Pascual-García R, Ramón y Cajal JM, Gil-Prieto R. Hospitalization burden associated with malignant neoplasia and in situ carcinoma in vulva and vagina during a 5-year period (2009–2013) in Spain: An epidemiological study. *Papillomavirus Res.* 2018;5(October 2017):80–6.

187. Gil-Prieto R, Ester PV, Álvaro-Meca A, San Martín Rodríguez M, De Miguel ÁG, Rodríguez MSM, et al. The burden of hospitalizations for anus and penis neoplasm in Spain (1997-2008). *Hum Vaccines Immunother.* 2012;8(2):191–7.
188. Comité sur l’immunisation du Québec (CIQ). Avis sur le calendrier de vaccination contre les virus du papillome humain (VPH). 2018.
189. Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, Dillner J, Tryggvadottir L, Munk C, et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. *EClinicalMedicine.* 2020 Jun 1;23.
190. 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. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2008. 1–95 p.
191. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Heal Econ (United Kingdom).* 2018;27(4):746–61.
192. Marur S, Souza GD’, Westra WH, Forastiere AA, Professor A, Hopkins J. HPV-associated Head and Neck Cancer: A Virus-related Cancer Epidemic – A Review of Epidemiology, Biology, Virus Detection and Issues in Management. *Lancet Oncol.* 2010;11(8):781–9.
193. Qendri V, Bogaards JA, Berkhof J. Pricing of HPV vaccines in European tender-based settings. *Eur J Heal Econ.* 2019 Mar 26;20(2):271–80.
194. López-Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Spanish recommendations on economic evaluation of health technologies. *Eur J Health Econ.* 2010 Oct;11(5):513–20.
195. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. JCVI Interim Statement on Extending HPV Vaccination to Adolescent Boys. 2017;(October):1–21.
196. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Statement on HPV vaccination Joint Committee on Vaccination and Immunisation. 2018.
197. O’Mahony JF, Paulden M. The Joint Committee on Vaccination and Immunisation’s Advice on Extending Human Papillomavirus Vaccination to Boys: Were Cost-Effectiveness Analysis Guidelines

- Bent to Achieve a Politically Acceptable Decision? *Value Heal.* 2019 Sep;
198. Simons JJM, Vida N, Westra TA, Postma MJ. Cost-effectiveness analysis of a gender-neutral human papillomavirus vaccination program in the Netherlands. *Vaccine.* 2020;38(30).
 199. Woestenberg PJ, Guevara Morel AE, Bogaards JA, Hooiveld M, Schurink-van 't Klooster TM, Hoebe CJPA, et al. Partial Protective Effect of Bivalent Human Papillomavirus 16/18 Vaccination Against Anogenital Warts in a Large Cohort of Dutch Primary Care Patients. *Clin Infect Dis.* 2020 May 18;
 200. Navarro-Illana P, Aznar J, Díez-Domingo J. Ethical considerations of universal vaccination against human papilloma virus. *BMC Med Ethics.* 2014;15(1):1–7.
 201. Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, Esmey PO, Basu P, Prabhu P, et al. Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study. *Vaccine.* 2018 Aug 6;36(32):4783–91.

Anexos

Anexo 1. EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit & Glossary

Herramienta para la adaptación de informes de ETS de EUnetHTA. Valoración de informe de ETS previo

Informe evaluado: Health technology assessment (HTA) of extending the national immunisation schedule to include HPV vaccination of boys. Health Information and Quality Authority (HIQA). December 2018

Disponible en: <https://www.hiqa.ie/reports-and-publications/health-technology-assessment/hta-extending-hpv-vaccination-boys>

Módulo 1. Preguntas rápidas de selección (*Speedy sifting*)

1. ¿Son las preguntas de investigación realizadas relevantes para la pregunta actual?
Sí. El abordaje del informe HIQA es más amplio, pero entre otras incluye todas las preguntas relevantes para este informe.
2. ¿Cuál es el idioma del informe? *Inglés* ¿Es posible la traducción? *Sí*
3. ¿Se incluye una descripción de la tecnología sanitaria evaluada?
Sí, la tecnología evaluada en el informe HIQA coincide con la del actual informe de evaluación de tecnología sanitaria.
4. ¿Se especifica el alcance de la evaluación?
Sí: describir la epidemiología de la infección por VPH y las enfermedades relacionada con VPH en Irlanda; revisar sistemáticamente la efectividad clínica de las vacunas frente VPH; revisar sistemáticamente el coste-efectividad de las vacunas VPH en varones; realizar una evaluación económica de una extensión de la vacunación a varones; examinar el efecto de diferentes coberturas de la vacunación en niñas sobre el coste-efectividad de la extensión de la vacunación a varones; estimar el impacto presupuestario de cualquier modificación de la situación actual; estimar las implicaciones organizacionales y de utilización de recursos de cualquier modificación de la situación actual; considerar implicaciones éticas y sociales más amplias que tendría la vacunación de varones para los pacientes, población general y el sistema sanitario.
5. ¿Incluye el informe revisión externa?
No se informa explícitamente que este informe de evaluación de tecnología sanitaria haya pasado un proceso de revisión externa, si bien mencionan el Grupo de Expertos Asesores (Expert Advisory Group) que incluye 20 expertos de diferentes organizaciones.

6. ¿Existe algún conflicto de intereses?

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

7. ¿Cuándo se realizó el informe? ¿Está obsoleta la información proporcionada?

El informe se publicó en diciembre 2019, sin embargo, la búsqueda en las bases electrónicas se realizó hasta junio de 2017. Con la nueva búsqueda realizada se actualiza la revisión de coste-efectividad hasta el presente.

8. ¿Se ha descrito adecuadamente la metodología del informe de evaluación?

Sí, la metodología descrita permite replicar el proceso de búsqueda, extracción y síntesis de la información.

Módulo 2. Herramienta principal (Main toolkit)

Preguntas para el dominio “Uso de la tecnología”:

Valoración de la relevancia

1. ¿Cuál es la pregunta de investigación considerada?

Evaluar la efectividad clínica y el coste-efectividad de la extensión del programa actual de vacunación, que ofrece la vacuna contra VPH a niñas entre 12 y 13 años, a un programa que ofrezca la vacuna también a varones.

¿Es relevante para la pregunta de tu informe?

Parcialmente (coste-efectividad).

Valoración de la fiabilidad

2. ¿Se definieron de un modo adecuado la población diana, intervenciones, comparaciones entre intervenciones y las variables?

Se especifican para cada pregunta de investigación.

3. ¿La información que se aporta sobre el empleo de la tecnología y su desarrollo es completa y exhaustiva?

Sí, con especial enfoque para Irlanda.

¿Están bien documentadas la metodología y las fuentes empleadas para elaborar los antecedentes?

Las fuentes están bien documentadas, sin detallar una metodología en concreto.

4. ¿Se describen adecuadamente los patrones de uso, difusión e indicaciones?

Sí, para las tres vacunas disponibles.

5. ¿Se incluye el análisis del estado de la regulación de la tecnología (condiciones de autorización y financiación, situación en otros países)?

Sí.

Valoración de la transferibilidad

6. ¿Hay alguna consideración sobre cuándo y cómo las características técnicas afectan a los resultados?

Sí, sobre los requerimientos del almacenamiento (2-8 °C) y la estabilidad de cada vacuna si está fuera de estas condiciones.

7. ¿Hay diferencias en el empleo de la tecnología en subgrupos de interés (comparado con el empleo descrito en el informe de ETS a adaptar)?

No.

Preguntas para el dominio “Seguridad”:

Valoración de la relevancia

1. ¿Se valoraron la seguridad o los daños?

Sí, a través de una revisión de revisiones sistemáticas.

2. ¿El alcance de la valoración de la seguridad es relevante para tu informe?

No es relevante para la pregunta de investigación.

Valoración de la fiabilidad

Los aspectos que deben ser valorados en relación con las fuentes de información son:

3. ¿La búsqueda de los estudios fue exhaustiva?

4. ¿Se consultaron fuentes específicas como registros?

Los aspectos que deben ser valorados en relación con las fuentes de información de seguridad son:

5. ¿Cuáles son las fuentes de información/datos?

Calidad de la valoración de la seguridad:

6. ¿Se incluyeron los criterios de selección de los estudios? *Sí.*

7. ¿Se evitó el sesgo de selección de los estudios?

8. ¿La selección de los estudios, en particular el diseño, minimizaba la posibilidad de incluir estudios con alto riesgo de sesgo?

9. ¿Se incluyeron los criterios de valoración de la validez de los estudios?

10. ¿Los criterios de inclusión para los estudios primarios eran apropiados para la pregunta de investigación planteada en el informe de ETS? ¿Los criterios de valoración de la validez de los estudios primarios eran adecuados?

11. ¿Qué riesgos se han evaluado y cómo se han cuantificado?

12. ¿Las variables de los estudios eran válidas? ¿Las variables eran pertinentes?

13. ¿Son el número de pacientes, su representatividad y la calidad de los datos lo suficientemente elevados como para excluir alguna complicación grave clínicamente

relevante? Es decir ¿Cuál es el potencial para subestimar un posible evento adverso grave?

14. ¿Existe la posibilidad de un efecto de clase a nivel de seguridad o evento adverso?

Valoración de la transferibilidad

15. ¿Se adecua la población descrita con la población diana en el entorno propio?
17. ¿Hay alguna razón para esperar diferencias en las tasas de complicaciones (por ejemplo: epidemiológicas, genéticas, relacionadas con el sistema de salud -calidad de los cuidados, vigilancia)?
18. ¿Están disponibles los requerimientos para el empleo de la tecnología (medidas especiales para su uso, implementación, mantenimiento, etc.) en el nuevo entorno?
19. ¿Está disponible la experiencia necesaria (conocimientos y habilidades) en el nuevo escenario?
20. ¿La seguridad depende especialmente de entrenamiento? ¿Hay algunos grupos en los cuales el procedimiento debiera ser limitado por razones de seguridad? ¿Se necesita especial entrenamiento o certificación para desarrollar la intervención adecuadamente? ¿Sería asumible el desarrollo del entrenamiento, si fuera necesario?

Preguntas para el domino “Efectividad”:

Valoración de la relevancia

1. ¿Cuál es la pregunta de investigación considerada? ¿La pregunta de investigación es relevante para la pregunta de tu informe?
2. ¿Las variables evaluadas son relevantes para tu pregunta de investigación?
No es relevante para la pregunta de investigación.
3. ¿Se expusieron los métodos de búsqueda de los estudios relevantes?

Valoración de la fiabilidad

4. ¿La búsqueda de los estudios fue exhaustiva?
5. ¿Se aportaban los criterios de inclusión de los estudios?
6. ¿Se evitó el sesgo de selección de los estudios?
7. ¿La selección de los estudios, en particular el diseño, minimizaba la posibilidad de incluir estudios con alto riesgo de sesgo?
8. ¿Se incluyeron los criterios de valoración de la validez de los estudios?
9. ¿Se valoró la validez de los estudios según criterios adecuados (tanto la selección de los estudios para inclusión como el análisis de los incluidos)?
10. ¿Se incluyeron los métodos empleados para combinar los resultados de los estudios?
11. ¿Los resultados de los estudios se combinaron de un modo apropiado en relación a la principal pregunta del informe de ETS?

12. ¿Las conclusiones realizadas estaban sustentadas por los datos y/o análisis realizados en el informe?
13. ¿Qué probabilidad hay de que la relevancia del informe haya variado debido a investigación adicional que se ha iniciado, completado o publicado desde que se realizó el informe de ETS en cuestión?

Valoración de la transferibilidad

14. ¿Esperarías que el riesgo basal de los pacientes en tu propio entorno fuera el mismo que el de los pacientes considerados en el informe de ETS a adaptar? (asumiendo que los pacientes reciben el mismo tratamiento y el comparador también es el mismo).

Preguntas para el dominio “Evaluación económica”:

Valoración de la relevancia y la fiabilidad

1. ¿La pregunta sobre aspectos económicos se formuló de manera adecuada?
Sí. Se realizó una revisión sistemática de evaluaciones económicas (RS de EE) que incluyan la vacunación de varones entre las alternativas evaluadas, y una evaluación económica de novo para el contexto de Irlanda.
2. a) ¿Cuál es la pregunta formulada en el informe?
RS de EE: ¿Cuál es el valor potencial de añadir varones en el programa actual de vacunación frente VPH? ¿Cuál es el valor potencial de una vacunación universal frente a no vacunación?
Modelo: ¿Cuál es el valor potencial de añadir varones en el programa actual de vacunación frente VPH? ¿Cuál es el valor potencial de una vacunación universal frente a no vacunación?
b) ¿Es la pregunta relevante?
Sí.
c) ¿Qué tipo de análisis económico se realizó para responder a la pregunta?
Revisión sistemática de evaluaciones económicas.
Análisis coste-utilidad mediante un modelo de decisión (Markov).
3. a) ¿El punto de vista o la perspectiva del análisis se presenta de forma clara junto a la justificación de la elección del tipo de análisis realizado?
RS de EE: Sí.
Modelo: Parcialmente. Se realiza un modelo estático agregando algunos aspectos dinámicos para poder simular la transmisión de la infección y el efecto rebatido.
b) ¿Se incluye la perspectiva social, de terceras partes o de los pacientes?
RS de EE: Parcialmente (algunos estudios incluidos).
Modelo: Parcialmente, se incluye la perspectiva de la sanidad pública y del sistema de

servicios sociales.

c) ¿Se presentan de forma separada las distintas perspectivas?

RS de EE: Parcialmente (algunos estudios incluidos).

Modelo: Sí.

4 ¿Se aporta una descripción comprensible de las alternativas dadas (es decir, puede explicar quién hizo qué a quién, dónde y con qué frecuencia?)

RS de EE: Sí.

Modelo: Sí.

5 ¿Incluye el estudio una comparación de las diferentes opciones de tratamiento para pacientes con la misma condición clínica? ¿Se explicitan esas alternativas? ¿Son las alternativas mostradas válidas y razonables?

RS de EE: No.

Modelo: Sí.

6 a) ¿Se ha demostrado la eficacia de la tecnología mediante ensayos clínicos aleatorizados?

RS de EE: Sí.

Modelo: Sí.

b) ¿Se ha aportado más evidencia sobre su efectividad a la población o a subgrupos considerados en el estudio?

Ambos: Sí, pero faltan estudios con seguimiento a largo plazo para demostrar los supuestos beneficios sobre la incidencia de varios tipos de cáncer.

c) ¿La evidencia reciente procede de estudios en los que se documente su utilización en la práctica clínica?

RS de EE: No.

Modelo: No.

d) ¿Se ha identificado la relevancia y las variaciones significativas en su efectividad para diferentes subgrupos?

RS de EE: No.

Modelo: No.

7 ¿Se ha establecido la efectividad de los programas o servicios?

RS de EE: Sí.

Modelo: Sí.

8 a) ¿Se presenta la metodología y el análisis de forma clara y transparente?

RS de EE: Sí.

Modelo: Sí.

b) ¿Se presentan los componentes del numerador (coste de cada alternativa) y denominador (resultados clínicos de cada alternativa)?

RS de EE: Parcialmente. Se presenta la eficacia utilizada en cada artículo, junto con muchos otros parámetros relevantes, y los costes unitarios de la vacuna, pero no se presentan costes totales por cada estrategia.

Modelo: Sí

c) ¿Se expresan en primer lugar los resultados clínicos en unidades naturales y después en unidades alternativas como beneficios o utilidad?

RS de EE: No.

Modelo: Sí.

9 ¿Se identifican todas las consecuencias y costes importantes y relevantes, incluyendo los efectos adversos de cada alternativa?

RS de EE: Sí.

Modelo: Sí.

10 ¿Se midieron en unidades físicas apropiadas los costes y las consecuencias (horas de cuidado de enfermería, número de visitas médicas, días de baja laboral, años de vida ganados)?

RS de EE: No se detalla.

Modelo: Sí.

11 ¿Cómo se mide la calidad de vida?

RS de EE: AVAC o AVG.

Modelo: AVAC.

12 a) ¿Es la calidad de vida un componente importante en el análisis económico?

RS de EE: Sí.

Modelo: Sí.

b) Basándose en el análisis de sensibilidad, ¿cómo de sensible es la estimación del coste-utilidad a las variaciones en la calidad de vida?

RS de EE: Variado.

Modelo: La RCEI es sensible a la cobertura de ambos sexos, inclusión del cáncer de cabeza y cuello y de pene, efectividad de la vacuna y coste de la vacunación.

13 ¿Resulta creíble la valoración de los costes y consecuencias?

RS de EE: Sí.

Modelo: Sí.

14 ¿Se han ajustado los costes y las consecuencias para recoger las diferencias en el tiempo? *RS de EE: Sí.*

Modelo: Sí.

- 15 ¿Se crea el modelo de costes y consecuencias (como un árbol de decisión) utilizando información obtenida a través de fuentes variadas o de estimaciones directas de poblaciones específicas?

RS de EE: Variado.

Modelo: Sí.

- 16 ¿Se incluyen los costes de capital así como los costes de funcionamiento?

RS de EE: Probablemente no.

Modelo: No.

- 17 ¿Cómo se han identificado y estimado los costes indirectos (productividad, coste por tiempo perdido)?

RS de EE: No detalla.

Modelo: No se incluyen.

- 18 a) Para las variables difíciles de medir, ¿qué método se ha utilizado para manejar la dificultad?

RS de EE: No detalla.

Modelo: Se utilizaron técnicas de modelización para parámetros como desvanecimiento, fluctuaciones de cobertura o futura incidencia de enfermedades atribuibles.

- b) ¿Ese método desvía el análisis a favor de una intervención sesgando los resultados?

Probablemente no.

- 19 ¿Se desarrolla un análisis incremental de costes y consecuencias?

RS de EE: Sí.

Modelo: Sí.

- 20 ¿Se tuvo en cuenta la incertidumbre en las estimaciones de costes y consecuencias?

RS de EE: Sí.

Modelo: Sí.

- 21 ¿Se realiza un adecuado análisis de sensibilidad?, es decir, ¿cambian los resultados cuando los parámetros con mayor incertidumbre se modifican en el modelo?

RS de EE: Sí.

Modelo: Sí.

- 22 Si se aplicó un análisis de sensibilidad probabilístico, ¿se justifican las funciones de distribución subyacentes?

RS de EE: No se detalla.

Modelo: No.

23 ¿Qué supuestos de equidad se han realizado en el análisis? Por ejemplo, ¿se consideran iguales los años de vida ganados en cualquier individuo?

No se realiza ningún supuesto explícito de equidad. Implícitamente se asumen los AVAC iguales en todos los individuos así como los costes.

24 a) ¿Se especifica el coste-efectividad incremental estimado para una indicación clínica específica que supone la mayoría del uso esperado por los individuos incluidos en los programas liderados por los tomadores de decisiones a los que se dirige el informe?

Sí.

b) ¿Existen otras indicaciones que no hayan sido consideradas y que supongan un gran uso de forma que la estimación pudiera ser diferente?

No.

25 a) ¿Se estiman los gastos incrementales agregados necesarios para ofrecer esta tecnología a los pacientes que sean útiles para los tomadores de decisiones a los que se dirige el informe?

Sí.

b) ¿Cuál es la estimación de los costes incrementales agregados?

RS de EE: no da información sobre costes por separado; RCEI desde 20.300 hasta 675.293 €/AVAC (y en un estudio dominado).

Modelo: La vacunación universal (niños y niñas) con la vacuna 9-valente frente a vacunación solamente de niñas con la vacuna 9-valente tiene en Irlanda la RCEI de 50.823 €/AVAC.

c) ¿Cubre esta estimación la mayoría de indicaciones de uso del producto?

Sí.

26 ¿Incluyen la presentación y discusión de los resultados todas las cuestiones de interés para los usuarios?

RS de EE: Sí.

Modelo: Sí.

Valoración de la transferibilidad

27 ¿Cómo son de generalizables y relevantes los resultados y la validez de los datos para las jurisdicciones y poblaciones relevantes?

RS de EE: Los resultados de la revisión sistemática son relevantes para este informe.

Modelo: Los resultados no son generalizables al contexto español debido a la diferencia en los costes, descuento, cobertura, incidencias y mortalidad.

28 a) ¿Existe alguna diferencia en los siguientes parámetros?

I. Perspectiva. *No*

- II. Preferencias. *Sí*
- III. Costes relativos. *Sí*
- IV. Costes indirectos. *No procede*
- V. Tasa de descuento. *Sí*
- VI. Contexto tecnológico. *No*
- VII. Características personales. *No*
- VIII. Contexto epidemiológico (incluyendo las variantes genéticas). *No*
- IX. Factores con influencia sobre la incidencia y prevalencia. *Probablemente sí*
- X. Contexto demográfico. *Probablemente no*
- XI. Esperanza de vida. *Sí*
- XII. Reproducción. *Probablemente no*
- XIII. Cuidados pre y post-intervención. *Probablemente no*
- XIV. Implementación de la tecnología en el sistema sanitario. *No*
- XV. Incentivos. *No procede*

b) Si existen diferencias, ¿qué probabilidad hay de que cada factor produzca un impacto en los resultados? ¿En qué sentido? ¿Con qué magnitud?

El precio de la vacuna (más alto en España) influirá en contra de la estrategia universal. La cobertura de la vacunación de niñas (más alta en España) también influirá en contra de la estrategia universal. Costes de los servicios sanitarios (probablemente más bajos en España) influirían a favor de la vacunación universal. No está claro cuáles son las diferencias en incidencias de las enfermedades atribuibles.

c) Considerándolos todos juntos, ¿cómo afectarían a los resultados y con qué magnitud? *No está claro.*

d) Dadas estas posibles diferencias, ¿cómo cambiarían las conclusiones en la fijación de objetivos? ¿Eres capaz de cuantificarlo de alguna forma?

No se sospecha de un cambio sustancial en las conclusiones.

29 ¿Incumple la evaluación económica tus directrices nacionales/regionales para la elaboración de una evaluación de estas características?

No.

Preguntas para el domino “Aspectos organizativos”:

Los aspectos organizativos fueron evaluados por el informe ETS previo desde la perspectiva de Irlanda. En el presente informe se ha realizado una evaluación de novo de estos aspectos mediante la lista de verificación de posibles aspectos éticos, organizativos, sociales y legales de EUnetHTA.

Anexo 2. Actualización y adaptación al contexto local del informe ETS previo

| | |
|---------------------------------------|---|
| Introducción | Traducción parcial, actualización y adaptación añadiendo la información necesaria para la contextualización de la tecnología a estudio en nuestro ámbito nacional. |
| Objetivos | Se plantearon los mismos objetivos relacionados con el coste-efectividad que los de del informe de HIQA. |
| Metodología | <p><i>1. Revisión sistemática de coste-efectividad</i></p> <p>Para su ejecución, nos ajustamos al máximo a las características de la revisión realizada por HIQA. La búsqueda bibliográfica se realizó <i>de novo</i> para poder identificar evaluaciones económicas y posibles estudios sobre valores y preferencias de los pacientes en cuanto a las estrategias de vacunación consideradas. Esta nueva búsqueda nos permitía además identificar posibles estudios publicados posteriormente a la fecha de búsqueda del informe de HIQA (marzo 2017).</p> <p>Bases de datos: Medline, EMBASE y WOS. A diferencia de HIQA no se buscó en EBSCOhost, a la que no tenemos acceso, y en Cochrane Library, ya que no es relevante para estudios económicos.</p> <p>Estrategia de búsqueda: se desarrolló una estrategia de búsqueda basada en la utilizada por HIQA.</p> <p>Extracción de datos: se tradujeron los datos extraídos por HIQA, a las que se añadieron datos de los nuevos estudios identificados.</p> <p>Valoración de la calidad de los estudios: se adoptó la valoración de HIQA con la herramienta de Philips, que se aplicó también a los nuevos estudios identificados.</p> |
| | <p><i>2. Modelo económico</i></p> <p>Se realizó un modelo <i>de novo</i>. Además, se analizó críticamente un modelo dinámico del fabricante realizado para España.</p> <p><i>3. Efectividad y seguridad</i></p> <p>Se realizó una traducción resumida de los resultados y conclusiones del informe de HIQA sobre la efectividad y seguridad de la vacunación en varones.</p> |
| Conclusiones y recomendaciones | Las conclusiones se basaron en los resultados adaptados del informe de HIQA y en los resultados de los nuevos estudios identificados. Las recomendaciones fueron formuladas tomando en cuenta el contexto de España. |
| Discusión | Elaboración <i>de novo</i> con temas relevantes para nuestro contexto. |

Anexo 3. Estrategia de búsqueda: Coste-efectividad

| Base de datos | Plataforma de acceso | Fecha inicial | Fecha acceso | Nº de resultados Total (RS+EE) |
|--|----------------------|---------------|--------------|--------------------------------|
| MEDLINE | Ovid | 1946 | 04/04/2019 | 334 |
| EMBASE | Elsevier | 1974 | 04/04/2019 | 409 |
| WOS | Clarivate Analytics | 1900 | 04/04/2019 | 104 |
| TOTAL | | | | 847 |
| DUPLICADOS tras fusionar las búsquedas | | | | 365 |
| TOTAL SIN DUPLICADOS | | | | 482 |

MEDLINE 04/04/2019

| # ▲ | Searches | Results |
|-----|--|---------|
| 1 | Papillomaviridae/ | 23325 |
| 2 | Papillomavirus Infections/ | 23176 |
| 3 | (Papillomaviridae or Papillomavirus or Papillomaviruses or "HPV" or "VPH" or "HPV16" or "HPV18").ti,ab. | 48056 |
| 4 | Cervical Intraepithelial Neoplasia/ | 9390 |
| 5 | Uterine Cervical Neoplasms/ | 71085 |
| 6 | (Cervical Intraepithelial Neoplasia or Uterine Cervical Neoplasms or cervical neoplasia or cervical neoplasms or cervical cancer).ti,ab. | 46595 |
| 7 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 | 116639 |
| 8 | Papillomavirus Vaccines/ | 6846 |
| 9 | Viral Vaccines/ | 24650 |
| 10 | (viral vaccin* or Papillomavirus vaccin* or HPV vaccin*).tw. | 8765 |
| 11 | (HPV vaccin* or HPV16 vaccin* or HPV18 vaccin* or quadrivalent vaccin* or bivalent vaccin* or nonavalent vaccin* or gardasil or cervarix).ti,ab. | 7489 |
| 12 | 8 or 9 or 10 or 11 | 35006 |
| 13 | (man or mans or men or mens or male* or masculin* or gender* or sex difference* or sex factor* or "gender neutral" or boy*).ti,ab. | 2006512 |
| 14 | 7 and 12 and 13 | 1819 |

| | | |
|----|--|---------|
| 15 | Economics/ | 27008 |
| 16 | exp "costs and cost analysis"/ | 222805 |
| 17 | Economics, Dental/ | 1902 |
| 18 | exp economics, hospital/ | 23412 |
| 19 | Economics, Medical/ | 9003 |
| 20 | Economics, Nursing/ | 3986 |
| 21 | Economics, Pharmaceutical/ | 2847 |
| 22 | (economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmaco-economic\$).ti,ab. | 710259 |
| 23 | (expenditure\$ not energy).ti,ab. | 27059 |
| 24 | value for money.ti,ab. | 1535 |
| 25 | budget\$.ti,ab. | 26952 |
| 26 | or/15-25 | 856247 |
| 27 | ((energy or oxygen) adj cost).ti,ab. | 3841 |
| 28 | (metabolic adj cost).ti,ab. | 1299 |
| 29 | ((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab. | 23245 |
| 30 | or/27-29 | 27447 |
| 31 | 26 not 30 | 849927 |
| 32 | letter.pt. | 1019664 |
| 33 | editorial.pt. | 484970 |
| 34 | historical article.pt. | 350297 |
| 35 | or/32-34 | 1836644 |
| 36 | 31 not 35 | 815751 |
| 37 | exp animals/ not humans/ | 4557815 |
| 38 | 36 not 37 | 764587 |
| 39 | bmj.jn. | 75907 |
| 40 | "cochrane database of systematic reviews".jn. | 14077 |

| | | |
|----|---|--------|
| 41 | health technology assessment winchester england.jn. | 1229 |
| 42 | or/39-41 | 91213 |
| 43 | 38 not 42 | 758665 |
| 44 | 14 and 43 | 334 |

| EMBASE | | |
|---------------|--------------------------------|------------|
| | | 409 |
| #53 | | |
| | #14 AND #52 | |
| | | 846,379 |
| #52 | | |
| | #50 NOT #51 | |
| | | 3,190,019 |
| #51 | | |
| | 'conference abstract':it | |
| | | 983,104 |
| #50 | | |
| | #45 NOT #49 | |
| | | 98,353 |
| #49 | | |
| | #46 OR #47 OR #48 | |
| | | 26,741 |
| #48 | | |
| | 17561833:is | |
| | | 20,94 |
| #47 | | |
| | '1469493x':is OR '13665278':is | |
| | | 58,889 |
| #46 | | |
| | '09598146':is | |
| | | 1,030,288 |
| #45 | | |
| | #35 NOT #44 | |
| | | 6,527,052 |
| #44 | | |
| | #40 NOT (#40 AND #43) | |
| | | 19,940,149 |
| #43 | | |
| | #41 OR #42 | |
| | | 419,667 |
| #42 | | |
| | 'human experiment' | |
| | | 19,938,595 |
| #41 | | |
| | 'human'/exp | |
| | | 8,744,591 |
| #40 | | |
| | #36 OR #37 OR #38 OR #39 | |

| | |
|-----|--|
| | 4,131,677 |
| #39 | rat:ti,ab,lnk OR rats:ti,ab,lnk OR mouse:ti,ab,lnk OR mice:ti,ab,lnk OR hamster:ti,ab,lnk OR hamsters:ti,ab,lnk OR animal:ti,ab,lnk OR animals:ti,ab,lnk OR dog:ti,ab,lnk OR dogs:ti,ab,lnk OR cat:ti,ab,lnk OR cats:ti,ab,lnk OR bovine:ti,ab,lnk OR sheep:ti,ab,lnk |
| | 5,582,798 |
| #38 | 'nonhuman' |
| | 2,284,396 |
| #37 | 'animal experiment'/exp |
| | 5,756,073 |
| #36 | 'animal' |
| | 1,085,117 |
| #35 | #30 NOT #34 |
| | 33,135 |
| #34 | #31 OR #32 OR #33 |
| | 28,7 |
| #33 | ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ti,ab |
| | 4,119 |
| #32 | ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ti,ab |
| | 1,35 |
| #31 | (metabolic NEAR/1 cost):ti,ab |
| | 1,092,010 |
| #30 | #25 NOT #29 |
| | 2,326,497 |
| #29 | #26 OR #27 OR #28 |
| | 720,613 |
| #28 | note:it |
| | 575,002 |
| #27 | editorial:it |
| | 1,030,882 |
| #26 | letter:it |
| | 1,189,421 |
| #25 | #19 OR #24 |
| | 942,835 |
| #24 | #20 OR #21 OR #22 OR #23 |
| | 33,921 |
| #23 | |

| | | |
|-----|---|-----------|
| | budget*:ti,ab | 2,132 |
| #22 | (value NEAR/2 money):ti,ab | 35,148 |
| #21 | expenditure*:ti,ab NOT energy:ti,ab | 910,276 |
| #20 | econom*:ti,ab OR cost:ti,ab OR costs:ti,ab OR costly:ti,ab OR costing:ti,ab OR price:ti,ab OR prices:ti,ab OR pricing:ti,ab OR pharmacoeconomic*:ti,ab | 534,401 |
| #19 | #15 OR #16 OR #17 OR #18 | 88,99 |
| #18 | 'pharmacoeconomics' | 273,717 |
| #17 | 'health care cost'/exp | 285,367 |
| #16 | 'economic evaluation'/exp | 75,067 |
| #15 | 'health economics' | 2,701 |
| #14 | #7 AND #12 AND #13 | 2,923,143 |
| #13 | man:ti,ab OR mans:ti,ab OR men:ti,ab OR mens:ti,ab OR male*:ti,ab OR masculin*:ti,ab OR gender*:ti,ab OR 'sex difference*':ti,ab OR 'sex factor*':ti,ab OR 'gender neutral':ti,ab OR boy*:ti,ab | 154,235 |
| #12 | #8 OR #9 OR #10 OR #11 | 9,923 |
| #11 | 'hpv vaccin*':ti,ab OR 'hpv16 vaccin*':ti,ab OR 'hpv18 vaccin*':ti,ab OR 'quadrivalent vaccin*':ti,ab OR 'bivalent vaccin*':ti,ab OR 'nonavalent vaccin*':ti,ab OR 'gardasil':ti,ab OR 'cervarix':ti,ab | 18,65 |
| #10 | 'viral vaccin*':ti,ab OR 'papillomavirus vaccin*':ti,ab OR 'hpv vaccin*':ti,ab OR 'virus vaccin*':ti,ab OR 'wart virus vaccine':ti,ab | 149,293 |
| #9 | 'virus vaccine'/exp | 12,384 |
| #8 | 'wart virus vaccine'/exp | 175,357 |

| | | |
|----|---|---------|
| #7 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 | 62,983 |
| #6 | 'cervical intraepithelial neoplasia':ti,ab OR 'uterine cervical neoplasms':ti,ab OR 'cervical neoplasia':ti,ab OR 'cervical neoplasms':ti,ab OR 'cervical cancer':ti,ab OR 'uterine cervix tumor':ti,ab OR 'uterine cervix carcinoma in situ':ti,ab | 114,066 |
| #5 | 'uterine cervix tumor'/exp | 14,702 |
| #4 | 'uterine cervix carcinoma in situ'/exp | 62,334 |
| #3 | papillomaviridae:ti,ab OR papillomavirus:ti,ab OR papillomaviruses:ti,ab OR 'hpv':ti,ab OR 'vph':ti,ab OR 'hpv16':ti,ab OR 'hpv18':ti,ab | 29,966 |
| #2 | 'papillomavirus infection'/exp | 53,232 |
| #1 | 'papillomaviridae'/exp | |

WOS 04/04/2019

| No. | Results | Query |
|-----|------------------|---|
| # 8 | <u>104</u> | #7 AND #6 |
| | | <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC</i> <i>Período de tiempo=Todos los años</i> |
| # 7 | <u>921.838</u> | TI=(economic OR economics OR economy OR economical* OR pharmacoeconomic* OR cost OR costs OR expenditure OR expenditures OR budget OR expense OR expenses OR market OR spend OR spends OR spending OR payment OR payments OR out-of-pocket) |
| | | <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC</i> <i>Período de tiempo=Todos los años</i> |
| # 6 | <u>1.941</u> | #5 AND #4 AND #3 |
| | | <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC</i> <i>Período de tiempo=Todos los años</i> |
| # 5 | <u>2.472.602</u> | TS=(man or mans or men or mens or male* or masculin* or gender* or "sex difference*" or sex factor* or "gender neutral" or boy*) |

| | | | |
|-----|---------------|----------|--|
| | | | <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC</i> <i>Período de tiempo=Todos los años</i> |
| # 4 | <u>10.967</u> | | TS=("viral vaccin*" or "Papillomavirus vaccin*" or "HPV vaccin*" or "HPV vaccin*" or "HPV16 vaccin*" or "HPV18 vaccin*" or "quadrivalent vaccin*" or "bivalent vaccin*" or "nonavalent vaccin*" or "gardasil" or "cervarix") |
| | | | <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC</i> <i>Período de tiempo=Todos los años</i> |
| # 3 | <u>99.984</u> | #2 OR #1 | |
| | | | <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC</i> <i>Período de tiempo=Todos los años</i> |
| # 2 | <u>59.320</u> | | TS=("Cervical Intraepithelial Neoplasia" or "Uterine Cervical Neoplasms" or "cervical neoplasia" or "cervical neoplasms" or "cervical cancer") |
| | | | <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC</i> <i>Período de tiempo=Todos los años</i> |
| # 1 | <u>62.649</u> | | TS=("papillomaviridae" or "papillomavirus infections" or "papillomavirus" or "Papillomaviruses" or "HPV" or "VPH" or "HPV16" or "HPV18") |
| | | | <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC</i> <i>Período de tiempo=Todos los años</i> |

Anexo 4. Estrategia de búsqueda: Aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes

| Base de datos | Nº de resultados obtenidos |
|-------------------------------------|----------------------------|
| MEDLINE (Ovid) | 645 |
| EMBASE (Elsevier) | 557 |
| WOS (Clarivate Analytics) | 514 |
| Total de referencias con duplicados | 1716 |
| Total de referencias sin duplicados | 1007 |

Medline (Ovid)

| | |
|----|--|
| 1 | Papillomaviridae/ |
| 2 | Papillomavirus Infections/ |
| 3 | (Papillomaviridae or Papillomavirus or Papillomaviruses or "HPV" or "VPH" or "HPV16" or "HPV18").ti,ab. |
| 4 | Cervical Intraepithelial Neoplasia/ |
| 5 | Uterine Cervical Neoplasms/ |
| 6 | (Cervical Intraepithelial Neoplasia or Uterine Cervical Neoplasms or cervical neoplasia or cervical neoplasms or cervical cancer).ti,ab. |
| 7 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 |
| 8 | Papillomavirus Vaccines/ |
| 9 | Viral Vaccines/ |
| 10 | (viral vaccin* or Papillomavirus vaccin* or HPV vaccin*).tw. |
| 11 | (HPV vaccin* or HPV16 vaccin* or HPV18 vaccin* or quadrivalent vaccin* or bivalent vaccin* or nonavalent vaccin* or gardasil or cervarix).ti,ab. |
| 12 | 8 or 9 or 10 or 11 |
| 13 | (man or mans or men or mens or male* or masculin* or gender* or sex difference* or sex factor* or "gender neutral" or boy*).ti,ab. |
| 14 | 7 and 12 and 13 |
| 15 | ((("semi-structured" or semistructured or unstructured or informal or "in-depth" or indepth or "face-to-face" or structured or guide) adj3 (interview* or discussion* or questionnaire*)) or (focus group* or qualitative or ethnograph* or fieldwork or "field work" or "key informant").ti,ab. or interviews as topic/ or focus groups/ or narration/ or qualitative research/ |
| 16 | exp Ethics/ or ethics.fs. or (ethic* or bioethic* or unintended consequences or (skills and training) or (benefits and harms) or beliefs or patient* autonomy or dignity or moral* or religio* or human rights or humanism or patient* integrity or principlism or normativ* or principle-base* or beneficence or non-maleficence or philosoph* or aristoteles or socrates or justice or fairness or patient* expectation or patient* accessibility or Beauchamp or childress or wide reflective* or socratic or social shaping or casuistry or coherence analy* or eclectic* or right to die or right to life or social value* or ethnic value* or personal value* or benefit-harm or harm-benefit or elsi or elsa).ti,kw. or (ethic* or bioethic* or unintended consequences or (skills and training) or (benefits and harms) or beliefs or patient* autonomy or dignity or moral* or religio* or human rights or humanism or patient* integrity or principlism or normativ* or principle-base* or beneficence or non-maleficence or philosoph* or aristoteles or socrates or justice or fairness or patient* expectation or patient* accessibility or Beauchamp or childress or wide reflective* or socratic or social shaping or casuistry or coherence analy* or eclectic* or right to die or right to life or social |

| | |
|----|--|
| | value* or ethnic value* or personal value* or benefit-harm or harm-benefit or elsi* or elsa).ab. /freq=2 |
| 17 | exp Legislation as Topic/ or exp Jurisprudence/ or Legislation & Jurisprudence.fs. or exp Patient Rights/ or exp Personhood/ or exp Prejudice/ or exp Privacy/ or exp Disclosure/ or exp Fraud/ or exp Government Regulation/ or exp Healthcare Disparities/ or exp Health Services Accessibility/ or exp Humanism/ or exp Human Rights/ or exp Insurance, Health, Reimbursement/ or exp Uncertainty/ or (((Healthcare or Health Care or nonclinical or Community Based) adj (Deliver* or Distribution* or System*))).ti,ab. or (legal* or liabilit* or litigation* or constitutional or justice* or law or laws or jurisprudence* or complicit* or privacy or private* or confidential*) or ((care or treatment) adj2 (duty or obligat*)) or (social* adj (responsibl* or obligat*)) or ((informed or presumed) adj2 (choice or decision making))).ti,ab,kf. or (basic right* or duty to know or equally access* or external pressure* or fundamental right* or human right* or informed choice* or informed decision* or public pressure* or regulatory frame* or right of access* or right to know or acceptance or accessibility or accountability or autonomy or beneficence or civil right* or communitarian* or community value* or confidentiality or dignity or directive or disclosure or discrimination or equality or equity or fairness or freedom or harm or inequalit* or inequity or patient* integrity or justice or law or lawmaker* or lawsuit* or lawyer* or legacy or legal* or legislation or legitimacy or liability or litigation or medicolegal or non-coverage or nonmaleficence or non-maleficence or normative* or normativity or permissibility or prejudice* or privacy or reimburse* or social value* or stigma* or transparency or uncertainty or value judgment).ab. /freq=2 |
| 18 | exp Decision Making, Organizational/ or Efficiency, Organizational/ or Models, Organizational/ or Organizational Objectives/ or exp Personnel Management/ or exp Professional Practice/ or "Organization and Administration"/ or Healthcare Common Procedure Coding System/ or Case Managers/ or Program Development/ or "Organization and Administration".fs. or organizational.ti,ab,kw. or ((organization* or work or workflow or work flow or work planning or implement* or information needs or need assessment* or skills or attitud* or culture or patient path or user path or client path or quality assurance or sustainability or centralization or decentralization or hospital management or manager* or supplier*) adj9 (patient* or client* or user or users or practice* or hospital* or home* or primary care or clinical or Medical or nurse* or physician* or profesional*).ti,ab. |
| 19 | exp Social Stigma/ or exp Social Values/ or exp Stereotyping/ or Social welfare/mj or (Social* or ((stigma* or burden* or Impact* or choice* or information need* or communication* or self-care or selcare or self-management or trade-off) and (Patient* or individual* or person* or care-giver* or caregiver* or carer or carers* or client or communit* or consumer* or public* or user* or sufferer* or suffering or diseased or troubled or sick* or invalid or people or proband* or survivor* or famil* or familial or kindred* or relative* or spous* or partner* or couple* or participant* or child* or teenager* or adolescent* or youth or girl* or boy* or adult* or elder* or older* or female* or male* or women* or men* or mother* or father* or parent* or matern*))).ti. |
| 20 | exp Patient Preference/ or exp Patient Satisfaction/ or (patient-center* or patientcenter* or profesional-patient*).ti,ab,kw. or ((Patient* or individual* or person* or care-giver* or caregiver* or carer or carers* or client or communit* or consumer* or public* or user* or sufferer* or suffering or diseased or troubled or sick* or invalid or people or proband* or survivor* or famil* or familial or kindred* or relative* or spous* or partner* or couple* or participant* or child* or teenager* or adolescent* or youth or girl* or boy* or adult* or elder* or older* or female* or male* or women* or men* or mother* or father* or parent* or matern*) adj5 (prescrib* or Elicit* or Choice* or Logit or Adheren* or Preferen* or service-user or preference* or opinion* or perception* or perce* or perspective* or view* or voice* or experienc* or expectat* or wish or wishes or attitud* or lifespan* or refus* or patient autonomy or activities of daily living or quality of life or everyday life or decisi* or paticipat* or involvement* or desir* or activation or empower* or adaptat* or educat* or knowledge*).ti,kw. |
| 21 | exp Patient acceptance of health care/ or Attitude to Health/mj or Patient Participation/mj or caregivers/mj or ((Patient* or individual* or person* or care-giver* or caregiver* or carer or carers* or client or communit* or consumer* or public* or user* or sufferer* or suffering or diseased or troubled or sick* or invalid or people or proband* or survivor* or kindred* or relative* or spous* or partner* or couple* or participant* or child* or teenager* or adolescent* or youth or girl* or boy* or adult* or elder* or older* or female* or male* or women* or men* or mother* or father* or parent* or matern*) adj9 (acceptanc* or acceptab* or valuation* or service-user or preference* or opinion* or perception* or perce* or perspective* or view* or voice* or experience* or expectation* or wish or wishes or value or attitud* or wellbeing or well-being or self-care or self* or belie* or concern* or worr* or burden* or problem* or distress or psychology* or social activit* or friend* or emotion* or satisf* or dissatis* or happ* or unhapp* or behav* or lifestyle or routine* or life* or autonom* or activit* of daily living or quality of life or everyday life or skeptic* or enthusias* or daily lives or frequent-or-daily-users).ti,kw. |

| | |
|----|--|
| 22 | 14 and 15 |
| 23 | 14 and 17 |
| 24 | 14 and 16 |
| 25 | 14 and 18 |
| 26 | 14 and 19 |
| 27 | 14 and 20 |
| 28 | 14 and 21 |
| 29 | 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 |
| 30 | limit 20 to yr="2009 -Current" |

Anexo 5. Alegaciones de la industria farmacéutica y respuestas de los autores

11A. Alegaciones de GSK España sobre la primera parte del informe (revisión sistemática y análisis de impacto presupuestario)

Valoración global

Tras una lectura exhaustiva del documento, GSK valora positivamente el trabajo invertido por los autores en su elaboración y agradecemos la oportunidad de dar traslado de nuestros comentarios.

Con carácter previo, en opinión de GSK, y sin perjuicio de las consideraciones de carácter técnico que seguido les formulamos, cualquier modificación del actual programa de vacunación sistemática frente al VPH en nuestro país, debe realizarse desde el análisis profundo de la situación de suministro mundial de las vacunas comercializadas a día de hoy; una situación, especialmente compleja, sobre la que ya se ha pronunciado la propia OMS en su informe Global Market Study HPV Vaccines y en el que se recoge de manera expresa: *“Supply is currently insufficient to meet demand and some countries have or will have to postpone introductions”*.¹

Así mismo, en su reunión de octubre de 2019, el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE) de la OMS, formuló la siguiente recomendación: *“Debido al suministro limitado de las vacunas frente al VPH, SAGE recomienda en todos los países posponer temporalmente la vacunación a varones, en grupos de edad ≥ 15 años o en cohortes multiedad. Los países, asesorados por sus comités nacionales de vacunación, deben considerar estrategias alternativas que aseguren la administración de dos dosis de vacuna frente al VPH en niñas antes del debut sexual según proceda en su contexto nacional individual.”*²

Ante esta situación, y teniendo en cuenta que, por el momento, nuestro país todavía no ha alcanzado los objetivos de cobertura en mujeres que se establecidos en 2013, y que se recogen en el documento elaborado por el Grupo de trabajo de VPH de la Ponencia ($\uparrow 80\%$)³; en opinión de GSK, cualquier cambio o ampliación del actual programa debe realizarse sobre la base de la sostenibilidad, continuidad y garantía de suministro futuro y desde el diálogo continuado y temprano entre la industria productora y las Autoridades responsables.

1. World Health Organization. Global Market Study HPV vaccines. Market information for access to vaccines. September 2018. Disponible en https://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/mi4a/platform/module2/WHO HPV market study public summary.pdf

2. World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, October 2019: conclusions and recommendations. Weekly epidemiological record. 22 NOVEMBER 2019, 94th YEAR No 47, 2019, 94, 541–560. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329962/WER9447-eng-fre.pdf?ua=1>
3. Grupo de Trabajo VPH 2012 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente a virus del papiloma humano en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013.

Sobre la introducción

(Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)

Tanto en la tabla 1 del documento (página 34), como en el texto que la introduce, se habla únicamente de la protección directa frente a los VPH específicos que se incluyen en cada una de las vacunas y en este sentido, consideramos relevante que se haga igual mención a la protección cruzada. Esta información está recogida en las fichas técnicas de las vacunas.

La estrategia de desarrollo de cada una de las vacunas es distinta. En el caso de la vacuna bivalente, se incluyen dos antígenos, incorporando además un Adyuvante AS04, que consigue una protección cruzada de tipos no incluidos en la vacuna, algo que creemos que ayudaría a entender los resultados de eficacia global de esta vacuna, superior a lo esperado para una vacuna que solo incluye 2 antígenos en su composición⁴.

Además, la vacuna bivalente dispone de datos de impacto y persistencia de esta protección cruzada de hasta 10 años de seguimiento avalados por estudios tanto a nivel local como en otros países.⁴⁻⁹

4. Ficha técnica Cervarix 2019
5. Purriños-Hermida et al. Direct, indirect and total effectiveness of bivalent HPV vaccine in women in Galicia, Spain. PLOS ONE 2018 13(8): e0201653.
6. Palmer et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunization with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ* 2019;365:l1161
7. Donken et al. High Effectiveness of the Bivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Against Incident and Persistent HPV Infections up to 6 Years After Vaccination in Young Dutch Women. *JID* 2018
8. Public Health England. Surveillance of type-specific HPV in sexually active young females in England, to end 2018. Advanced Access report published 22 January 2020 HPR Volume 14 Number 2
9. Meshier et al. The Impact of the National HPV Vaccination Program in England Using the Bivalent HPV Vaccine: Surveillance of Type-Specific HPV in Young Females, 2010–2016. *JID* 2018

Sobre el método

(Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)

Vemos que se ha realizado una búsqueda en profundidad de efectividad y seguridad sobre las vacunas frente al VPH. En este sentido consideramos que podría enriquecerse este apartado incluyendo también los datos de inmunogenicidad ya que pueden ser relevantes, teniendo en cuenta que la indicación en varones, tanto para la vacuna nonavalente como para la vacuna bivalente, se han conseguido mediante estudios de inmunogenicidad puente (ausencia de datos de eficacia en varones para ambas vacunas).^{4,10-13.}

Creemos también importante resaltar que una referencia relevante de este documento es el HTA llevado a cabo en Irlanda sobre la vacunación en varones frente al VPH¹³. En este documento la vacuna bivalente se excluyó del análisis al asumir que esta tecnología no debería ser considerada para un programa de vacunación que incluye a varones, ya que no ofrece protección frente a verrugas anogenitales, pese a reconocer en todo momento que su protección cruzada es superior a la de la vacuna tetravalente. Por lo tanto, detectamos una importante carencia en el documento a la hora de valorar la vacuna bivalente, dejándola en inferioridad de condiciones y anteponiendo el valor de la prevención de una patología benigna al beneficio adicional de prevenir un mayor número de casos de cáncer.

4. Ficha técnica Cervarix 2019
10. Einstein et al. Comparison of the immunogenicity and safety of CervarixTM and Gardasil[®] human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years. *Human vaccines* 2009
11. Leung et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and 4vHPV vaccine administered according to two- or three-dose schedules in girls aged 9–14 years: Results to month 36 from a randomized trial. *Vaccine* 2018
12. Petäjälä et al. Immunogenicity and Safety of Human Papillomavirus (HPV)-16/18AS04-Adjuvanted Vaccine in Healthy Boys Aged 10–18 Years. *Journal of Adolescent Health* 44 (2009) 33–40.
13. Health Information and Quality Authority (HIQA). HealthTechnology Assessment (HTA) of HPV vaccination of boys [Internet]. 2018 [cited 2019 Jun 7]. Available from: <https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2018-12/HTA-for-HPVvaccination-boys.pdf>

Sobre los resultados

(Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)

Eficacia/Efectividad:

A pesar de que la evidencia que existe en varones es moderada – baja, 5 de los 16 estudios de coste efectividad analizados en este documento, consideran que la vacunación en varones sería coste-efectiva. Estos análisis de coste-efectividad se han llevado a cabo con las vacunas tetravalente y nonavalente. Las autoridades sanitarias concedieron la ampliación de la indicación en varones para la vacuna bivalente basándose en la mayor inmunogenicidad de ésta vs la vacuna tetravalente. La estrategia de inmunogenicidad puente permitió extrapolar para la vacuna bivalente los datos de eficacia frente a lesiones anales premalignas demostrados por la vacuna tetravalente, siendo

ésta también la vía por la cual la vacuna nonavalente consiguió la indicación en varones. Por lo tanto, consideramos que es asumible la transferibilidad de gran parte de los resultados de eficacia de ambas vacunas hacia la bivalente, y por tanto también de los resultados de estas evaluaciones económicas de coste efectividad.¹⁴

Así mismo, la mayoría de los modelos económicos consideran la protección frente a verrugas genitales de las vacunas tetravalente y nonavalente, y en este sentido podemos aportar la evidencia disponible sobre la protección de la vacuna bivalente frente a verrugas con una eficacia del 34,5% frente a infección persistente a 6 meses por los tipos 6 y 11¹⁵. También disponemos de datos en Inglaterra donde, en las niñas de 15 años (con las coberturas más elevadas) se observó una reducción del 50.9% en los diagnósticos de verrugas tras la introducción de la vacuna bivalente en el calendario en 2008¹⁶. Entendemos que estos datos deberían tenerse en cuenta en un análisis de coste efectividad.

Los autores concluyen que¹⁵:

The HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine appears to have moderate efficacy against persistent infections with a number of low-risk HPV types (HPV-6/11/74), which are responsible for the majority of external GWs, and recently, antibody and cell-mediated immune response to HPV-6/11 have been observed. These findings may help to explain the decrease in external GW diagnoses seen in England.

Adicionalmente nos gustaría comentar que en los puntos clave de la eficacia de las vacunas contra VPH en hombres (página 47) no hemos encontrado reflejados los estudios de inmunogenicidad puente que dieron la indicación en varones a la vacuna bivalente tal y como se recoge en su ficha técnica. (Einstein HPV 010- Petäjä HPV 011- Leung HPV 071).^{4,10-12}

Inmunogenicidad en varones de 10 a 18 años de edad⁴

La inmunogenicidad en varones fue evaluada en 2 ensayos clínicos: HPV-011 (N=173) y HPV-040 (N=556). Los datos demostraron una inmunogenicidad comparable entre varones y mujeres. En el estudio HPV-011, todos los sujetos seroconvirtieron para ambos tipos de VPH 16 y 18 y los niveles de GMT fueron no inferiores a los observados en mujeres de 15 a 25 años de edad en el estudio HPV-012.

Extrapolación de la eficacia clínica frente a las lesiones y cánceres anales

No se ha realizado ningún estudio para evaluar la eficacia de Cervarix frente a las lesiones anales premalignas. Sin embargo, los estudios realizados en niñas de 9 a 14 años (estudio HPV-071) y en mujeres de 18 a 45 años (estudio HPV-010) han demostrado, de forma consistente, que la respuesta inmune obtenida con Cervarix es superior a la obtenida con el comparador, para el que los datos de eficacia frente a las lesiones anales premalignas han demostrado protección de forma concluyente.

Añadir, que en diferentes publicaciones se ha demostrado la eficacia/efectividad de la vacuna bivalente frente a infección tanto anal^{17,18} como orofaríngea^{29,20}.

Precios para el cálculo del Ratio de Coste Efectividad incremental: Tal y como se describe en el documento, 6 de los 16 análisis de coste efectividad incluidos demostrarían la eficiencia de esta estrategia de vacunación, en función de los parámetros y variables empleados. Concretamente la variable del coste de adquisición de la vacuna es una de las variables de mayor impacto en los resultados de los Ratios de Coste Efectividad Incremental. En este sentido, los modelos analizados en este documento son modelos realizados con las vacunas nonavalente y tetravalente (ya que son los disponibles en la literatura). Ante esto nos gustaría añadir que, debido al impacto del precio en este ratio, incluir el precio de la vacuna bivalente (muy inferior al precio de la nonavalente) así como la efectividad de la misma (muy similar a la de la vacuna nonavalente en cuanto a los datos de eficacia conocidos en la protección frente a lesiones CIN 1, CIN 2 y CIN3 – ver tabla 1 de la publicación Tang et. al.)²¹, podría situar a la vacuna bivalente en el escenario dominante, con un menor coste y similares resultados en salud.

Table 1. Vaccine Effectiveness in HPV-Naive Population Estimated Based on Vaccine Efficacy Irrespective of HPV Type

| Endpoint in the model | AS04-HPV-16/18v | 4vHPVv | 9vHPVv |
|--|----------------------------------|----------------------------|---|
| CC (proxy for CIN3/CIN3+) | 93.2% (Lehtinen et al., 2012) | 43.0% (Munoz et al., 2010) | 79.6% (Joura et al., 2014; Merck Sharp & Dohme Corp., 2015) |
| CIN2/3 (proxy for CIN2/CIN2+) | 64.9% (Lehtinen et al., 2012) | 42.7% (Munoz et al., 2010) | 62.8% (Merck Sharp & Dohme Corp., 2015) |
| CIN1 (proxy for CIN1/CIN1+ or "any grade") | 50.3% (Lehtinen et al., 2012) | 29.7% (Munoz et al., 2010) | 47.1% (Merck Sharp & Dohme Corp., 2015) |
| GW | 0.0% (GSK Taiwan, 2016) | 82.8% (Munoz et al., 2010) | 94.6% (Giuliano et al., 2014) |

4vHPVv, human papillomavirus 6/11/16/18 vaccine; 9vHPVv, human papillomavirus 6/11/16/18/31/33/45/52/58 vaccine; AS04-HPV-16/18v, AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine; CC, cervical cancer; CIN1/2/3 (+), cervical intraepithelial neoplasia grade 1/2/3 (or higher); GW, genital warts

1380 *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 20*

4. Ficha técnica Cervarix 2019
10. Einstein et al. Comparison of the immunogenicity and safety of CervarixTM and Gardasil[®] human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years. *Human vaccines* 2009
11. Leung et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and 4vHPV vaccine administered according to two- or three-dose schedules in girls aged 9–14 years: Results to month 36 from a randomized trial. *Vaccine* 2018
12. Petäjä et al. Immunogenicity and Safety of Human Papillomavirus (HPV)-16/18AS04-Adjuvanted Vaccine in Healthy Boys Aged 10–18 Years. *Journal of Adolescent Health* 44 (2009) 33–40.
14. European Medicines Agency. Cervarix | European Medicines Agency [Internet]. European public assessment report (EPAR). 2019 [cited 2019 Nov 20]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cervarix>
15. Szarewski et al. Efficacy of the HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine Against Low-Risk HPV Types (PATRICIA Randomized Trial): An Unexpected Observation. *JID* 2013;208 (1 November)

16. Canvin et al. Decline in genital warts diagnoses among young women and young men since the introduction of the bivalent HPV (16/18) vaccination programme in England: an ecological analysis. *Sex Transm Infect* 2016;0:1–4
17. Woestenberg et al. Bivalent Vaccine Effectiveness Against Anal Human Papillomavirus Positivity Among Female Sexually Transmitted Infection Clinic Visitors in the Netherlands. *JID* 2019
18. Kreimer et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 862–70
19. Herrero et al. Reduced Prevalence of Oral Human Papillomavirus (HPV) 4 Years after Bivalent HPV Vaccination in a Randomized Clinical Trial in Costa Rica. *PLOS ONE* July 2013 Volume 8 Issue 7 e68329
20. Mehanna et al. Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Effectiveness and Potential Herd Immunity for Reducing Oncogenic Oropharyngeal HPV-16 Prevalence in the United Kingdom: A Cross-sectional Study. *CID* 2019:69
21. Tang et al. Cost-Effectiveness Analysis of Human Papillomavirus Vaccination in Adolescent Girls in Taiwan. *Asian Pac J Cancer Prev*, 20 (5), 1377-1387

Sobre la discusión

(Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)

En este apartado consideramos que puede enriquecerse la discusión, incluyendo un análisis sobre la oportunidad en la mejora de las coberturas en mujeres, un escenario que se ha demostrado en la literatura tendría un impacto muy positivo sobre la reducción de enfermedad por VPH en ambos sexos: *“This updated systematic review and meta-analysis includes data from 60 million individuals and up to 8 years of post vaccination follow-up. Our results show compelling evidence of the substantial impact of HPV vaccination programmes on HPV infections and CIN2+ among girls and women, and on anogenital warts diagnoses among girls, women, boys, and men. Additionally, programmes with multi-cohort vaccination and high vaccination coverage had a greater direct impact and herd effects”*²²

Así mismo el JCVI, en junio de 2016, concluyó que:²³

“The Committee noted the girls programme continued to be cost-effective and that high coverage in girls meant a large proportion of the potential health benefits from HPV vaccination for both sexes were achieved by the girls programme. The additional benefit that could be gained from vaccinating boys was therefore relatively small.”

En este sentido, ya hay publicaciones que lo corroboran, como es el caso de Mehanna et al donde se concluye que ²⁰:

“Our findings indicate that the UK female-only vaccination program is associated with significant reductions in oropharyngeal HPV-16 infections. These are also the first data to suggest potential herd immunity from female-

only vaccination against oropharyngeal HPV infection in contemporaneously aged males.”

En línea con lo mencionado, recientemente Public Health England ha publicado un estudio de vigilancia realizado en UK con datos de prevalencia de infección tipo-específica por VPH. En el artículo se destaca que la mayor reducción de infección por los tipos vacunales se ha detectado en las niñas más jóvenes en las que se alcanzaron las coberturas más elevadas (86%)⁸.

8. Public Health England. Surveillance of type-specific HPV in sexually active young females in England, to end 2018. Advanced Access report published 22 January 2020 HPR Volume 14 Number 2
20. Mehanna et al. Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Effectiveness and Potential Herd Immunity for Reducing Oncogenic Oropharyngeal HPV-16 Prevalence in the United Kingdom: A Cross-sectional Study. CID 2019:69
22. Drolet et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. The Lancet Volume 394, Issue 10197, 10–16 August 2019, Pages 497-509.
23. Joint Comitee on vaccination and immunization. Minutes of JCVI meetings (junio 2016). Disponible en: <https://www.gov.uk/government/groups/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation#minutes> (Ultimo acceso julio 2016)

Sobre las conclusiones

(Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)

A tenor de todo lo comentado en los puntos anteriores, consideramos que los resultados de las evaluaciones de coste efectividad para las vacunas tetravalentes y nonavalentes son potencialmente transferibles a la vacuna bivalente.

Sobre los anexos

(Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)

Otros comentarios

(Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)

En los análisis de impacto presupuestario se ha calculado una cobertura en varones del 55%, cifra que consideramos no sería suficiente para obtener un impacto significativo en Salud Pública.

En relación a los aspectos éticos, que lógicamente son de absoluta relevancia, en el documento se habla acerca de la importancia de no generar diferencias entre sexos y de la importancia de garantizar la equidad entre varones y mujeres. Sin restar importancia a lo anterior, en Junio del 2018 el JCVI afirmó lo siguiente: *“the sub-committee had considered it was important to note that with a finite supply of vaccine, additional use of vaccine in countries such as the UK could have an impact on womens’ health internationally”* ²⁴. Esta consideración se encuentra en línea con la preocupación expresada por la

OMS ante el problema de suministro. “Supply is currently insufficient to meet demand and some countries have or will have to postpone introductions”.¹

Por último, nos gustaría destacar que todas las estrategias que se implementen deberían estar alineadas con el Call to Action de la OMS, en el que se establece el objetivo prioritario de poder eliminar el cáncer de cérvix en el mundo, teniendo en cuenta que la mayor carga de enfermedad por el VPH la padecen las mujeres y es debida a este cáncer y sus lesiones precursoras.^{25,26.}

1. World Health Organization. Global Market Study HPV vaccines. Market information for access to vaccines. September 2018. Disponible en https://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/mi4a/platform/module2/WHO_HP_V_market_study_public_summary.pdf
24. Joint Comitee on vaccination and immunization. Minutes of JCVI meetings (junio 2018). Disponible en: <https://www.gov.uk/government/groups/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation#minutes> (Último acceso julio 2019)
25. Global Strategy towards the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/documents/cervical-cancer-elimination-draft-strategy.pdf>
26. Cervical Cancer: An NCD we can Overcome. WHO Director-General Speech. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/cervical-cancer-an-ncd-we-can-overcome>

11B. Alegaciones de Merck Sharp and Dohme de España (MSD) sobre la primera parte del informe (revisión sistemática y análisis de impacto presupuestario)

Valoración global

De forma general, el documento está bien estructurado y la metodología seguida es adecuada para dar respuesta a la pregunta de investigación. Sin embargo, algunos apartados podrían enriquecerse mediante una actualización de las referencias bibliográficas incluidas.

Adicionalmente, consideramos que existen aspectos relativos a la presentación de la información en el documento que no está alineados con la forma de presentación que ya adoptan diferentes agencias evaluadoras europeas.

Sobre la introducción (Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)

Sobre el método (Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)

La revisión sistemática de la literatura es adecuada, sin embargo, nos gustaría proponer la inclusión del estudio de Boiron et al 2016 (*Boiron L, Joura E, Langeron N, et al. Estimating the cost-effectiveness profile of a universal vaccination programme with a nine-valent HPV vaccine in Austria. BMC Infect Dis. 2016;16:153. doi:10.1186/s12879-016-1483-5.*), que si bien, es cierto que no figura en la revisión sistemática de la literatura de la evaluación realizada por HIQA, aporta evidencia adicional referente a la validez externa del modelo analizado en el presente informe.

Sobre los resultados (Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)

Consideraciones sobre el apartado 4.1.2. Eficacia clínica de la vacunación en varones

En relación a la evidencia científica de la eficacia de la vacuna contra el VPH en varones, destacar el trabajo de síntesis realizado respecto al informe de la HIQA. Sin embargo, algunos datos han quedado descontextualizados, lo que dificulta su interpretación. Asimismo, no se incluyen datos locales actualmente disponibles. En este sentido consideramos relevante que además de la información descrita en el informe se considerara añadir la siguiente información con el objetivo de contextualizar la información del informe o por ser de aplicación local:

Con relación a la vacuna tetravalente en varones, entre 15-25 años de edad, la vacuna tetravalente dispone de datos procedentes de ensayos clínicos en los que se evaluaba la eficacia clínica de la vacuna y que se presentan a continuación:

Tabla 1 construida a partir de los datos de la Ficha Técnica de la vacuna tetravalente (Ficha Técnica de Gardasil).

| Población por protocolo (Estudio P020, subpoblación HSH, N=602, mediana de seguimiento: 2.9años) | Gardasil® (N=299) | | Placebo (N=299) | | Eficacia observada (%) | 95% IC |
|---|----------------------|-------|--------------------|-------|------------------------|-----------|
| | n | Casos | n | Casos | | |
| AIN2+ relacionados con VPH 6/11/16/18 | 194 | 3 | 208 | 13 | 74.9 | 8.8, 95.4 |
| AIN2+ relacionados con VPH 16/18 | 194 | 1 | 208 | 8 | 86.6 | 0.0, 99.7 |

| Población por protocolo | Gardasil® | | Placebo | | Eficacia observada (%) | 95% IC |
|---------------------------------|-----------|-------|---------|-------|------------------------|------------|
| | n | Casos | n | Casos | | |
| Hombres entre 16-26 años | | | | | | |
| LGE asociadas a VPH 6/11/16/18 | 1,394 | 3 | 1,404 | 32 | 90.6 | 70.1, 98.2 |
| VG asociadas a VPH 6/11/16/18 | 1,394 | 3 | 1,404 | 28 | 89.4 | 65.5, 97.9 |

En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 020, (descrito en la tabla) se realizó un seguimiento en 917 hombres de 16 a 26 años de edad en el momento de la vacunación con Gardasil en el estudio base. En la población por protocolo de eficacia

(PPE) no se observaron casos de verrugas genitales relacionadas con los tipos de VPH 6 y 11, lesiones genitales externas relacionadas con los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 o AIN de alto grado relacionada con los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en HSH hasta 11,5 años (mediana del seguimiento de 9,5 años) (*Ficha Técnica Gardasil. Goldstone S et al presentado en EUROGIN 2018, Lisboa.*)

En el caso de los niños de 9-15 años, en un principio sólo se disponía de datos de inmunogenicidad. En los ensayos clínicos, se observaba que todos los sujetos vacunados seroconvertían. Los picos de concentraciones de anticuerpos (AC) que se alcanzaban eran mayores que los inducidos tras la infección natural, y además se ha observado que dichos niveles de AC persisten a lo largo del tiempo (Schiller et al. / *Vaccine* 30S (2012) F123– F138). En esta población incluida en los ensayos clínicos, se ha hecho un seguimiento de 10 años después de la vacunación, y se ha observado que no se han producido casos de enfermedad breakthrough por los tipos 6, 11, 16 y 18 entre los preadolescentes y adolescentes vacunados durante los ensayos clínicos (Ferris DG, Samakoses R, Block SL, Lazcano-Ponce E, Restrepo JA, Mehlsen J, et al. *4-Valent Human Papillomavirus (4vHPV) Vaccine in Preadolescents and Adolescents After 10 Years. Pediatrics.* 2017;140(December):e20163947).

En el caso de la vacuna nonavalente, se evaluó la inmunogenicidad inducida en hombres de 16 a 26 años en comparación a la de las mujeres de este rango de edad, también vacunadas con la vacuna nonavalente (Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, Guevara A, Mogensen O, Palefsky JM, et al. *Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. Vaccine.* 2015;33:6892). Para ello se incluyó a 1.106 hombres heterosexuales, 313 hombres que tenían sexo con hombres y 1.101 mujeres. Un mes después de la última dosis, se observó que los GMTs frente al VPH6/11/16/18/31/33/45/52/58 inducidos por la vacuna nonavalente en hombres fueron no inferiores a los que la vacuna inducía en las mujeres. El 99,5% de los sujetos fueron seropositivos en el mes siete para cada tipo de VPH. Estos datos soportarían la extrapolación de los resultados de eficacia de la vacuna nonavalente, ya descritos en mujeres de 16 a 26 años de edad, a los hombres de la misma edad.

También se han publicado los resultados de un estudio que evaluaba la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna nonavalente en comparación con la vacuna tetravalente en hombres de 16-26 años de edad (Van Damme P, Meijer CJ, Kieninger D, Schuyleman A, Thomas S, Luxembourg A, et al. *A phase iii clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. Vaccine.* 2016;34:4205-12). La vacuna tetravalente ya ha demostrado eficacia en la prevención de lesiones genitales externas y las neoplasias intraepiteliales anales de alto grado (AIN2/3) para los tipos de VPH incluidos en la vacuna. Los resultados muestran que la vacuna nonavalente induce GMTs anti-VPH 6/11/16/18 no inferiores a los inducidos por la vacuna tetravalente en esta población. Por lo que la conclusión sería que pueden ser extrapolados los datos de eficacia obtenidos con la vacuna tetravalente en varones adultos a la vacuna nonavalente en esta misma población.

Con respecto a los niños y niñas de 9-15 años, los estudios de inmunogenicidad puente muestran la no inferioridad en las respuestas inmunes con respecto a los porcentajes de sujetos que seroconvirtieron a cada uno de los tipos de VPH de la vacuna y la media de los títulos de anticuerpos (GMT) que se alcanzaron en esta población, en comparación con mujeres jóvenes entre 16-26 años. Estos resultados soportarían la extrapolación de los hallazgos de eficacia de la vacuna nonavalente en mujeres entre 16-26 años a niñas y niños de 9-15 años. (Pithittum P, Velicer C, Luxembourg A. 9-

Valent HPV vaccine for cancers, pre-cancers and genital warts related to HPV. Expert Rev. Vaccines 2015;14(11):1405-19.)

Desde un punto de vista epidemiológico, los 9 tipos de VPH incluidos en la vacuna nonavalente (6/11/16/18/31/33/45/52/58) son responsables de la mayor parte de la carga de enfermedad asociada a VPH en ambos sexos, a nivel internacional (*de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. Int J Cancer. 2017;141(4):664-70*), y también en España (*López N et al. Epidemiologic and economic burden of HPV diseases in Spain: implication of additional 5 types from the 9-valent vaccine. Infectious Agents and Cancer 2018, 13:15*).

De hecho, según los últimos datos publicados para España, los 9 tipos de la vacuna nonavalente son responsables de entre el 66,7-91,9% de las enfermedades VPH positivas en localizaciones anogenitales y en cavidad oral.

Los 5 tipos adicionales (31, 33, 45, 52 y 58) con respecto a la vacuna tetravalente representan una fracción atribuible que alcanza hasta el 36,8% en las lesiones precancerosas y el 20% en cáncer, poniendo de manifiesto el valor adicional de la vacuna nonavalente.

En la patología VPH que afecta al varón, los 5 tipos adicionales son responsables del: 7,3% de los AIN2/3; 10,9% de los PIN 2/3; 8,0% de los cánceres anales; 9,2% de los cánceres de pene, y hasta del 20% de los cánceres que afectan a la cabeza y el cuello (8,6% en la cavidad oral, 12,5% en la nasofaringe, 4,5 en la orofaringe, 20% en la hipofaringe y 17% en la laringe).

Consideraciones sobre la infección o enfermedad relacionada con VPH en el ano

En el apartado 4.1.2 del informe se indica que “no hubo resultados clínicos disponibles de los estudios incluidos para la infección o enfermedad relacionada con el VPH de ano”. Esta afirmación presentada de esta manera no es correcta y aparece de forma descontextualizada, ya que, si bien se referencia al informe de HIQA, no se explica que se excluyó a la población HSH (Hombres que tiene sexo con hombres) de acuerdo con los criterios de inclusión fijados para la revisión sistemática realizada.

A este respecto nos gustaría aportar la información incluida en la Ficha Técnica de Gardasil, donde se indica que la Neoplasia Anal Intraepitelial (AIN) Grado 2/3 (displasia de grado moderado a alto) fue utilizada en los ensayos clínicos como un marcador clínico subrogado del cáncer anal.

La eficacia frente a la neoplasia anal intraepitelial (AIN grados 1/2/3) y el cáncer anal y la infección intra anal persistente se evaluó en un subgrupo de 598 hombres (Gardasil = 299; placebo = 299) en el Protocolo 020 que declararon mantener relaciones sexuales con hombres (población HSH) (Ficha Técnica Gardasil).

En los análisis al final del estudio para las lesiones anales en la población HSH (duración media del seguimiento = 2,15 años) el efecto preventivo frente a AIN 2/3 relacionada con VPH 6, 11, 16 ó 18 fue del 74,9% (IC 95%: 8,8; 95,4); 3/194 frente a 13/208) y frente a AIN 2/3 relacionada con VPH 16 ó 18 fue del 86,6% (IC 95%: 0,0; 99,7; 1/194 frente a 8/208) (*Ficha técnica Gardasil*).

Actualmente, se desconoce la duración de la protección frente al cáncer anal. En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 020, se realizó un seguimiento en 917 hombres de 16 a 26 años de edad en el momento de la vacunación con Gardasil en el estudio base. En la población por protocolo de eficacia (PPE) no se observaron casos de verrugas genitales relacionadas con los tipos de VPH 6 y 11, lesiones genitales externas relacionadas con los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 o AIN de alto grado relacionada con los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en HSH hasta 11,5 años (mediana del seguimiento de 9,5 años). (Ficha Técnica Gardasil, Goldstone et al, presentado en Eurogin 2018, Lisboa).

Consideraciones sobre Infección o la enfermedad relacionada con el VPH en la orofaringe

En este punto nos gustaría aportar que, a pesar de la plausibilidad clínica del efecto protector de la vacuna del VPH frente al cáncer de cabeza y cuello, este efecto todavía no ha sido demostrado en un ensayo clínico diseñado para evaluar dicho efecto.

Sin embargo, si hay datos publicados que apuntan en esa dirección, en el estudio de Chaturvedi et al (*Chaturvedi A et al. Journal of Clinical Oncology 2017*) se compara la prevalencia de la infección oral frente al VPH en hombres y mujeres entre 18-33 años vacunados versus no vacunados, que pertenecen a la encuesta NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) en 2011-2012, y 2013-2014.

En este estudio, la prevalencia de la infección oral por los tipos 6/11/16/18 fue significativamente menor en vacunados versus no vacunados entre 18-33 años (0,11% vs 1,61%; $p= 0,008$): esto se corresponde con una reducción del 88,2% de las infecciones por los tipos incluidos en la vacuna tetravalente entre los individuos vacunados (la prevalencia de la infección oral por VPH fue evaluada durante una media de 4,1 años después de la vacunación).

Se trataría del primer estudio que evidencia una disminución significativa de la prevalencia de infecciones orales por VPH en hombres vacunados.

Consideraciones sobre el apartado 4.1.2. Seguridad de la vacuna frente al VPH

Con relación a la siguiente frase “los únicos argumentos en contra se refieren a la seguridad, pero no se basan en la evidencia”, consideramos que debería ser matizada ya que en un documento técnico científico no debería incluirse información/argumentos que no se basan en evidencia científica.

La evidencia disponible respecto a la seguridad de vacunas del VPH ha quedado demostrada en diversos estudios publicados. Asimismo, el 12 de mayo del 2017, se publicó el documento de posicionamiento de la OMS, realizado por el Comité Asesor Global para la Seguridad de las Vacunas (GACVS, por sus siglas en inglés), que revisa de forma habitual toda la evidencia sobre el perfil de seguridad de las vacunas, procedente de países como EEUU, Australia, Japón, así como otros países donde haya surgido cualquier preocupación o alerta con las vacunas, así como los datos del fabricante. El GACVS ha especificado que las decisiones políticas basadas en evidencias débiles, que llevan a una falta de uso de vacunas que tienen un buen perfil de efectividad y seguridad, puede resultar en un daño significativo. El GACVS concluyó que la evidencia disponible no sugería ningún problema de seguridad de las vacunas VPH (*Documento de posicionamiento de la OMS Mayo 2017: vacunas frente al virus del papiloma humano. Disponible en:*

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255353/1/WER9219.pdf?ua=1>. Este documento ha sido complementado con una publicación posterior del GACVS sobre el perfil de seguridad de las vacunas, en la que se ratifica el perfil de seguridad favorable de las vacunas frente al VPH (*Documento de la OMS Julio 2017* <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255870/1/WER9228.pdf>).

Consideraciones respecto al apartado 4.3. Evaluación del modelo adaptado para España.

Agradecemos la notificación de fe de erratas y las sugerencias realizadas respecto a las fuentes utilizadas. En el caso de las tasas de histerectomías, comentar que el informe al que se hace referencia como fuente alternativa a la utilizada en el modelo no se encontraba publicado en el momento del análisis. Respecto al comentario relativo a la presentación de los resultados, puntualizar que el análisis realizado por De La Fuente et al 2019 tiene como objetivo evaluar el coste-efectividad de la implementación de un programa de vacunación solo en niñas o universal (niñas y niños) con la vacuna nonavalente comparado con la estrategia de vacunación actual (solo niñas) con la vacuna tetravalente. Por ello, la presentación de los resultados se ha ajustado al objetivo del estudio y las alternativas evaluadas, incluyéndose en el material suplementario los análisis adicionales al objetivo del estudio.

Sobre la discusión (Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)

Sobre las conclusiones (Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)

Sobre los anexos (Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)

Otros comentarios (Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)

El informe hace referencia en diversas ocasiones a dos documentos proporcionados por MSD no publicados y que aparecen referenciados en el apartado de bibliografía. Estos documentos tienen como objetivo proporcionar información adicional que contribuya al proceso de evaluación y no está prevista su publicación. Por ello sugerimos que se incluya como parte de la referencia bibliográfica “*data on file*” para evitar confusiones.

A diferencia de la metodología seguida por otras agencias de evaluación europeas tales como el NICE, donde el precio de las tecnologías sanitarias aparece cercenado, el presente informe visibiliza los precios de concursos públicos a nivel autonómico.

MSD considera que la información relativa a las ofertas económicas de sus productos constituye secreto empresarial, es información sensible y, por tanto, se debe mantener confidencial y así lo ha manifestado expresamente.

Esta confidencialidad está reconocida en diversos preceptos de nuestro ordenamiento tales como: Art. 97 del Texto refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, aprobado por

Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, Artículos 56.5, 133, 155.3 y 169.7 de la Ley 9/2017, de 8 de noviembre, de Contratos del Sector Público, Art. 21 Directiva 2014/24/UE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 26 de febrero de 2014, sobre contratación pública y por la que se deroga la Directiva 2004/18/CE, Art. 1 Ley 1/2019, de 20 de febrero, de Secretos Empresariales y art. 4 Ley 19/2013, de 9 de diciembre, de transparencia, acceso a la información pública y buen gobierno. Igualmente se han manifestado en este sentido algunas resoluciones del Consejo de Transparencia y Buen Gobierno en España y otras instituciones europeas, tales como la Information Commissioner de Irlanda de 13 de abril de 2018 y el Consiglio di Stato de Italia (2017), que han alertado expresamente de los negativos efectos para la sostenibilidad del Servicio Nacional de Salud y para el contribuyente de una insuficiente protección de la confidencialidad de los precios de los medicamentos.

Por ello, consideramos oportuno, siguiendo el ejemplo de otras agencias de evaluación europeas, no incluir los precios de concursos públicos en el presente informe. En el documento aparece suficientemente descrito la existencia de dos precios (PVL y precios de concursos públicos a nivel autonómico) y por lo tanto, su omisión en el informe no tendría impacto sobre la interpretación y conclusiones del análisis.

11C. Alegaciones de GSK España sobre el modelo de coste-efectividad

Valoración global

Tal y como se recomienda en la nueva información recibida por parte del SESCS en cuanto al documento “Coste-efectividad vacunación VPH-varones adolescentes” a marzo 2020, desde GSK se ha centrado la revisión en los nuevos apartados del documento:

- Resumen sencillo y ejecutivo
- Capítulo 5: Modelo de coste-efectividad
- Capítulo 6: Discusión
- Capítulos 7 y 8: Conclusiones y Recomendación

Tras haber realizado una lectura crítica de los nuevos apartados, desde GSK se valora positivamente la realización del análisis de coste-efectividad utilizando un modelo económico independiente cedido por otra agencia evaluadora como es la irlandesa.

No obstante, y sin perjuicio de las consideraciones de carácter técnico que a continuación se realizan, en línea con los comentarios anteriormente realizados desde GSK, se reitera que en nuestro país debiera tenerse en cuenta la comprometida situación de suministro a nivel mundial de las vacunas comercializadas a día de hoy de cara a potenciales modificaciones del actual programa de vacunación sistemática frente a VPH, situación de la que ya se pronunció tanto la OMS en su informe “Global Market Study HPV Vaccines”¹ así como el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE) de la OMS en su reunión de octubre de 2019²,

recomendando a los países posponer temporalmente la vacunación a varones, asegurando la administración de dos dosis de vacuna frente a VPH en niñas.

Teniendo en cuenta esta situación y que en España todavía no se han alcanzado los objetivos de cobertura en mujeres (1 80%)³, desde GSK se reitera que cualquier modificación del actual programa debiera realizarse teniendo en cuenta la sostenibilidad, continuidad y garantía de suministro futuro, así como desde el diálogo continuado y temprano entre la industria productora y las Autoridades responsables.

1. World Health Organization. Global Market Study HPV vaccines. Market information for access to vaccines. September 2018. Disponible en https://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/mi4a/platform/module2/WHO_HP_V_market_study_public_summary.pdf

2. World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, October 2019: conclusions and recommendations. Weekly epidemiological record. 22 NOVEMBER 2019, 94th YEAR No 47, 2019, 94, 541-560. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329962/WER9447-eng-fre.pdf?ua=1>

3. Grupo de Trabajo VPH 2012 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente a virus del papiloma humano en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013.

Sobre la introducción

Como se ha comentado en la sección anterior, GSK valora positivamente la realización del análisis de coste-efectividad con el modelo independiente cedido por la agencia evaluadora irlandesa, incluyendo en el análisis la vacuna 2-valente que el modelo original no contemplaba. Este hecho se considera muy relevante dado que refleja el entorno de práctica de vacunación habitual de VPH en España y la consideración de que la vacuna 2-valente tiene autorizada la vacunación en varones en su indicación por Ficha Técnica¹.

Así mismo, se valora positivamente la consideración como análisis de escenario el uso de la pauta mixta, con una dosis de la vacuna 2-valente y una de la 9-valente, en base a la evidencia clínica más reciente que lo justifica².

1. Ficha técnica Cervarix®. Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07419004/FT_07419004.html

2. Gilca V. et al. Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of nonavalent vaccine – A randomized clinical trial. Vaccine 36 (2018) 7017-7024

Sobre el método

Apartado 5.1.5. Comparadores:

Tal y como se señala en este propio apartado del informe, debido a la situación actual de vacunación en niñas en nuestro país con las tres vacunas disponibles 2-valente, 4-valente y 9-valente, junto al hecho de que las tres vacunas cuentan con indicación en varones^{1,2,3}, no se entienden las razones objetivas por las que se presenta el análisis de la vacuna 2-valente tanto en niñas como en adolescentes (niños y niñas) como análisis adicionales, considerándose que debieran ser presentados como análisis principales, al igual que para las vacunas 4-valente y 9-valente. Además, en el apartado “Resultados” se presentan como principales los resultados obtenidos con las tres vacunas, lo que resulta en una disparidad dentro del propio documento.

El hecho de reflejar en este apartado el análisis con la vacuna 2-valente como adicional y no como principal, podría llegar a confundir al lector sobre la aplicabilidad de la vacuna 2-valente para el análisis que se quiere realizar, por lo que, debido a las razones anteriormente expuestas, desde GSK se considera que la vacuna 2-valente debe ser incluida en igualdad de condiciones junto con las vacunas 4-valente y 9-valente dentro de los análisis principales.

Apartado 5.2.4. Parámetros relacionados con la vacuna:

Efectos adversos

Con fundamento en los comentarios realizados en el apartado anterior, desde GSK se considera que en la tabla 23 “Incidencia estimada de efectos adversos potencialmente derivados de la vacuna” debieran aparecer también los datos/asunciones realizadas relacionados con la vacuna 2-valente considerándose análisis principal, y no en formato texto considerada como análisis de escenario.

Efecto de la vacuna

Tanto en la tabla 24 como en la tabla 25, se incluyen datos de eficacia de las vacunas en términos de riesgo relativo en función del genotipo y resultado clínico respectivamente, cuyas referencias aluden a evidencia clínica de las vacunas 4-valente y 9-valente, nuevamente haciendo referencia a las asunciones de eficacia clínica de la vacuna 2-valente como análisis de escenario.

En primer lugar, por motivos de transparencia y reproducibilidad del modelo económico, desde GSK se considera que los datos específicos de eficacia de las distintas vacunas analizadas debieran presentarse explicitándose los datos asumidos para cada vacuna de forma independiente, de la misma forma que se hace en la tabla 23 para los efectos adversos.

En segundo lugar, en relación a los comentarios anteriores sobre la consideración de la vacuna 2-valente como análisis principal, en las tablas 24 y 25 debieran aparecer también los datos/asunciones considerados para el análisis.

En último lugar, desde GSK se cuestionan las asunciones realizadas en cuanto a la eficacia de las tres vacunas de cara a la modelización, ya que en el documento se asume que la vacuna 2-valente sólo tiene efecto en prevención de eventos producidos por los genotipos 16 y 18, mientras que para la 4-valente se asume eficacia frente a los genotipos 6, 11, 16 y 18, y para la vacuna 9-valente en todos los genotipos presentes en la vacuna. Desde GSK se considera que estas asunciones no se ajustan a la realidad de eficacia global de la vacuna, considerando que la vacuna 2-valente ha demostrado protección cruzada, como queda reflejado en su ficha técnica¹, donde se indica que

protege en cierta medida frente a enfermedades causadas por otros tipos oncogénicos de VPH relacionados con el 16 y 18. La indicación de la vacuna se amplió a varones a partir de estudios de inmunogenicidad puente¹, el mismo tipo de estudios a través de los cuales la vacuna 9-valente extrapoló sus datos de eficacia demostrados en niñas a varones³. Por ello, el hecho de no tener en cuenta estos datos de eficacia diferenciales supone una clara desventaja de la vacuna 2-valente en el análisis económico sin debida justificación, ya que la robustez de los estudios de inmunogenicidad puente es la misma para todas las vacunas.

Como ejemplo de esto último, señalar que existen datos sobre la eficacia global de la vacuna 2-valente en cuanto a reducción de eventos precancerosos CIN2+ y CIN3+ diferenciales frente a las vacunas 4-valente y 9-valente, considerados en otros análisis económicos como el realizado en Taiwán.⁴ Además, pese a no estar incluidos en la ficha técnica, se ha observado eficacia de la vacuna 2-valente en la prevención de verrugas genitales tanto en un análisis post-hoc⁵, en el análisis combinado del estudio PATRICIA y del estudio HPV0096, así como en vida real en Inglaterra⁷ y en un reciente estudio poblacional en Holanda⁸. Como datos adicionales a tener en cuenta, en relación a la vacuna 2-valente, se han publicado recientemente datos de efectividad en infección anal⁹. Estos datos, según los autores comentan en la discusión, deberían tenerse en cuenta en estudios de coste-efectividad.

Por todas las razones detalladas, así como por motivos de transparencia y reproducibilidad del modelo, desde GSK se sugiere presentar en las tablas 24 y 25 los resultados de eficacia diferenciales de las tres vacunas, incluyendo la vacuna 2-valente como parte del análisis principal como se solicitó anteriormente, así como su eficacia en otros genotipos a parte del 16 y 18, y en eventos como las verrugas genitales o infecciones anales, en base a la evidencia científica disponible.

Como ilustración de este comentario, se utiliza como referencia la tabla 4 de un informe independiente desarrollado por las autoridades sanitarias de Holanda, en el que se calculan los años de vida ganados con cada vacuna en prevención de eventos cáncer asociado a VPH10:

Table 4. Type-specific efficacy against HPV-positive CIN2+ (CIN2/3 or Invasive carcinoma)

| Vaccine | Efficacy | | | | | | | | |
|---------|-----------------|--------|--------|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | HPV α-7 species | | | HPV α-9 species | | | | | other |
| | HPV-18 | HPV-39 | HPV-45 | HPV-16 | HPV-31 | HPV-33 | HPV-52 | HPV-58 | HPV-51 |
| HPV2v | 98% | 75% | 82% | 98% | 88% | 68% | -- | -- | 54% |
| HPV4v | 98% | -- | -- | 98% | 56% | -- | -- | -- | -- |
| HPV9v | 98% | -- | 97% | 98% | 97% | 97% | 97% | 97% | -- |

En caso de no aceptarse la sugerencia de GSK sobre tener en cuenta y presentar los efectos diferenciales de cada vacuna teniendo en cuenta la protección cruzada de la vacuna 2-valente, el efecto en verrugas genitales e infecciones anales en los análisis principales, se consideraría aceptable como mínimo disponer de un análisis de escenario que incluya la consideración de estos datos clínicos. Esta solicitud se fundamenta en el hecho de que sí se tuvo en cuenta en cambio el efecto de las vacunas sobre el cáncer de pene y de

cabeza y cuello como análisis de escenario en el documento, sobre el fundamento de falta de claridad sobre la evidencia de la efectividad de las vacunas en ellos. Con la adición del análisis de escenario propuesto por GSK, podría observarse el impacto de la consideración de los datos de eficacia global de la vacuna 2-valente en los resultados del modelo, y poder disponer así de información adicional de utilidad de cara a la toma de decisiones, equilibrando el tipo de análisis realizados.

1. Ficha técnica Cervarix®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07419004/FT_07419004.html
2. Ficha técnica Gardasil. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06357007/FT_06357007.html
3. Ficha técnica Gardasil-9. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151007002/FT_1151007002.html
4. Tang et al. Cost-Effectiveness Analysis of Human Papillomavirus Vaccination in Adolescent Girls in Taiwan. *Asian Pac J Cancer Prev*, 20 (5), 1377-1387)
5. Szarewski et al. Efficacy of the HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine Against Low-Risk HPV Types (PATRICIA Randomized Trial): An Unexpected Observation. *JID* 2013;208 (1 November)
6. Tota J et al. Efficacy of the AS04-Adjuvanted HPV16_18 Vaccine_ Pooled Analysis of the CRV and PATRICIA RCT. *JNCI* 2020
7. Canvin et al. Decline in genital warts diagnoses among young women and young men since the introduction of the bivalent HPV (16/18) vaccination programme in England: an ecological analysis. *Sex Transm Infect* 2016;0:1-4)
8. Woestenbergh P, et al. Partial protective effect of bivalent HPV 16/18 vaccination against anogenital warts in Dutch patients. *Clinical Infectious Diseases* 2020
9. Woestenbergh PJ. Bivalent Vaccine Effectiveness Against Anal HPV Positivity Among Female Sexually Transmitted Infection Clinic Visitors in the Netherlands. *J Infect Dis.* 2020
10. Projected direct Benefit of vaccination against HPV-related cancer in the Netherlands. National Institute for Public Health and the Environment. Ministry of Health, Welfare and Sport. Jan 2020

Sobre los resultados (Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)

5.3. Resultados de coste-efectividad

5.2.1. Resultados del caso base

En línea con lo ya comentado en la sección “Sobre el método”, señalar de nuevo que los resultados de la tabla 31 incluyen los análisis realizados sobre la vacuna 2-valente como parte de los análisis principales, por lo que desde GSK se vuelve a reiterar en la necesidad de que en secciones anteriores se detalle como tal por consistencia y práctica habitual de vacunación en nuestro país, así como que se tengan en cuenta apropiadamente los datos globales de eficacia de la vacuna en los diversos análisis.

Por otro lado, tal y como se indica al inicio del apartado 5, el objetivo del análisis es evaluar la relación de coste-efectividad de una estrategia de vacunación universal (niños y niñas) comparada con dos alternativas posibles: vacunación actual en niñas y un escenario de no vacunación. En estos supuestos, desde

GSK se plantea que la consideración única de la vacunación en niñas con la 4-valente como base para establecer los resultados diferenciales en términos de coste y AVACs con el resto de estrategias analizadas, no se considera debidamente fundamentada o razonada, teniendo en cuenta que en nuestro país no es la única alternativa de vacunación de VPH en niñas, tal y como se indica en la sección de “Introducción” del documento y teniendo en cuenta también que en varios puntos se comenta que precisamente la vacuna 4-valente dejará de comercializarse en nuestro país a lo largo del año 2021. Se entiende que quizá esto pueda haberse trasladado directamente del análisis realizado por la agencia irlandesa, ya que en su entorno la vacuna de referencia incluida en su programa de inmunización frente a VPH era la vacuna 4-valente constituyendo la vacuna de referencia en ese país, situación muy distinta en nuestro entorno.

Adicionalmente a este comentario, y de nuevo por motivos de transparencia, desde GSK se considera importante que los resultados se presenten en primer lugar en términos absolutos (costes totales, AVACs totales de cada estrategia analizada) y que después se establezcan los valores incrementales y los Ratios de Coste-efectividad Incremental (RCEI) de cada par de comparaciones que se quieran presentar, en lugar de especificar tan solo los valores incrementales tomando únicamente como referencia la vacunación en niñas con la vacuna 4-valente por las razones anteriormente expuestas.

Sobre la discusión (Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)

6. Discusión

En línea con los comentarios anteriormente realizados por GSK, la discusión no contempla que los datos de eficacia global de la vacuna 2-valente están siendo infravalorados en comparación con las otras dos alternativas de vacunación, mencionando sin embargo análisis específicos realizados teniendo en cuenta efecto en cánceres de cabeza y cuello y de pene, pero sin realizar análisis teniendo en cuenta la protección cruzada, impacto en verrugas genitales o infecciones anales de la vacuna 2-valente (solo se comenta desde el punto de vista bibliográfico). Desde GSK, se reitera la necesidad de reconsideración del enfoque de los análisis realizados en este informe, en base a los comentarios realizados en apartados anteriores debidamente expuestos.

6.1.6. Vacuna 2-valente y pauta mixta

En el último párrafo de esta sección se indica que si bien la pauta mixta ha mostrado ser una alternativa coste-efectiva para abordar la estrategia de vacunación universal, “la evidencia de esta única experiencia no parece ser suficientemente robusta como para recomendar esta pauta para el calendario actual vacunal en España”.

Desde GSK se considera que la evidencia con la que se prueba la efectividad de esta pauta es lo suficientemente robusta, al provenir de un ensayo clínico aleatorizado (máximo grado posible de evidencia) realizado en Quebec, Canadá, y que precisamente llevó a la inclusión de la pauta mixta en su programa de vacunación universal (niñas y niños)^{1,2}. En base a estas razones, desde GSK se solicita no mencionar este redactado en el informe. Además, debe tenerse en cuenta que en la sección “Recomendaciones”, se hace alusión

al posible uso de este tipo de pauta de cara a al abordaje de un programa de vacunación universal en nuestro país.

1. Gilca V. et al. Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of nonavalent vaccine – A randomized clinical trial. *Vaccine* 36 (2018) 7017-7024

2. Avis sur le calendrier de vaccination contre les virus du papillome humain (VPH). Comité sur l'immunisation du Québec. Disponible en: https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2368_calendrier_vaccination_virus_papillome_humain.pdf

Sobre las conclusiones (Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)

7. Conclusiones

De manera similar al apartado “6. Discusión”, en el párrafo 4 de esta sección del documento se indica que si bien la pauta mixta ha mostrado ser una alternativa coste-efectiva para abordar la estrategia de vacunación universal, “sería necesaria evidencia más robusta sobre su efectividad”.

Desde GSK de nuevo se reitera, que la evidencia con la que se prueba la efectividad de esta pauta es lo suficientemente robusta, al provenir de un ensayo clínico aleatorizado (máximo grado posible de evidencia) realizado en Quebec, Canadá, y que precisamente llevó a la inclusión de la pauta mixta en su programa de vacunación universal^{1,2}. En base a estas razones, desde GSK se solicita no mencionar que “sería necesaria evidencia más robusta sobre su efectividad” en este informe.

8. Recomendaciones

GSK valora positivamente la inclusión de la vacunación universal en base a consideraciones éticas de justicia, equidad y no discriminación, y no exclusivamente por razones de coste-efectividad, siempre teniendo en cuenta como se comentó en la sección “Valoración Global” la disponibilidad de las vacunas según la OMS³ y el SAGE⁴, y los objetivos de cobertura en niñas (>80%)⁵ para mantener la sostenibilidad y continuidad del suministro.

Asimismo, también se valora positivamente la consideración de la pauta mixta como estrategia eficiente de vacunación universal con la que poder abordar dicho programa, teniendo en cuenta los buenos resultados clínicos que precisamente llevaron a la inclusión de esta pauta en Quebec, Canadá,^{1,2}. No obstante, desde GSK se considera que en las propias recomendaciones emitidas en este informe, debiera señalarse de forma más explícita la “pauta mixta” en lugar de “pautas alternativas”, ya que con la redacción actual quizá pueda llevar a cierta confusión al lector: “Por todo eso, sería recomendable introducir la estrategia de vacunación universal frente al VPH con una pauta vacunal de dos dosis a los 12 años de edad para ambos sexos en España, con la condición de revisar su coste-efectividad con nuevas evidencias sobre la efectividad, costes o pautas alternativas.”

1. Gilca V. et al. Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two

doses of nonavalent vaccine – A randomized clinical trial. Vaccine 36 (2018) 7017-7024

2. Avis sur le calendrier de vaccination contre les virus du papillome humain (VPH). Comité sur l'immunisation du Québec. Disponible en: https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2368_calendrier_vaccination_virus_papillome_humain.pdf

3. World Health Organization. Global Market Study HPV vaccines. Market information for access to vaccines. September 2018. Disponible en https://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/mi4a/platform/module2/WHO_HP_V_market_study_public_summary.pdf

4. World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, October 2019: conclusions and recommendations. Weekly epidemiological record. 22 NOVEMBER 2019, 94th YEAR No 47, 2019, 94, 541–560. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329962/WER9447-eng-fre.pdf?ua=1>

5. Grupo de Trabajo VPH 2012 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente a virus del papiloma humano en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013.

11D. Alegaciones de Merck Sharp and Dohme de España (MSD) sobre el modelo de coste-efectividad

Valoración global

En primer lugar, nos gustaría valorar positivamente el trabajo y esfuerzo realizado por los autores en la adaptación del modelo económico al contexto español. Agradecer también la oportunidad de aportar comentarios sobre la nueva versión del informe.

Tras una lectura exhaustiva del mismo, consideramos que la información incluida es muy completa y detallada. Sin embargo, nos gustaría aportar información adicional que consideramos relevante para su valoración.

Sobre la introducción

(Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)

- Apartado 1.2. Descripción de la tecnología (página 37)

En referencia a que ninguna de las vacunas frente al VPH están indicadas para la prevención de la papilomatosis respiratoria, indicar que esta enfermedad se debe principalmente a la infección por los genotipos de bajo riesgo 6 y 11, genotipos incluidos en las vacunas 4-valente y 9-valente. Estudios recientes han puesto de manifiesto que la implementación de un programa de vacunación con las vacunas que contienen estos genotipos ha demostrado disminuir de forma significativa la prevalencia de la infección por los mismos, observándose en algunos países tales como EEUU y Australia una disminución de la incidencia de la papilomatosis respiratoria

juvenil. Los autores de estos estudios concluyen que un incremento en la cobertura de vacunación podría llegar a eliminar esta enfermedad relacionada con el VPH (Referencia: Meites E et al. Significant declines in Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis following HPV vaccine introduction in the United States. Clin Infect Dis 2021 Feb 23;171. doi: 10.1093/cid/ciab171. Novakovic D et al. A prospective study of the incidence of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis after implementation of a national HPV vaccination program. J Infect Dis. 2018 Jan 4;217(2):208-212).

En relación con la indicación frente al cáncer de pene, el ensayo clínico de la vacuna 4-valente realizado en 4.065 hombres de 16-26 años tenía por objetivo evaluar la eficacia de dicha vacuna en la reducción de la incidencia de lesiones genitales externas relacionadas con los tipos de VPH 6/11/16/18- en estas lesiones se incluían PIN1/2/3 que son las lesiones precursoras del cáncer de pene. Los datos de eficacia en la población por protocolo mostraron una eficacia de la vacuna del 100% (-141,2-100) para la prevención de PIN de cualquier grado; 100% (-431,1-100) para PIN1, 100% (-3788,2-100) para PIN2/3. Aunque la eficacia es del 100%, no es estadísticamente significativa debido al bajo número de lesiones que se producen en ambos grupos: 0 lesiones en el grupo vacunado perteneciente a la población por protocolo y 3 lesiones (2 PIN1, 1 PIN2/3) en el grupo de placebo de la población por protocolo de dicho estudio. (Referencia: Giuliano A et al. Efficacy of Quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. N Engl J Med 2011; 365 (5): 401-412).

Nos gustaría destacar que la potencial fracción atribuible de cánceres que se podrían prevenir con la vacuna 9-valente se apunta a que sería del 50% a nivel mundial, tal y como se especifica en el trabajo de San Jose et al. 2018. Sin embargo, si acotamos estos datos únicamente a los cánceres atribuibles a la infección por VPH, los 9 tipos incluidos en la vacuna 9-valente serían responsables de hasta el 89,1% de los cánceres de cérvix, 84% de los cánceres de vulva VPH positivos, 85,6% de los cánceres de vagina VPH positivos y 89,8% de los cánceres de ano VPH positivos en Europa. Además, los 9 tipos serían responsables del 82,3% de las lesiones CIN2/3, 94,4% de las lesiones VIN2/3, 77,6% de las lesiones VaIN2/3 y 81,5% de las lesiones AIN2/3 VPH positivas. Finalmente, los tipos 6 y 11 serían responsables del 90% de las verrugas genitales (Referencias: Hartwig S et al. 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. Infectious Agents and Cancer (2017) 12:19. Hartwig S et al.

Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine to first generation HPV vaccines. Papillomavirus Research 2015, 1: 90-100) - Apartado 1.3 Situación Actual (página 39)

Por si fuera de su utilidad para complementar este apartado, nos gustaría aportar los últimos datos publicados en octubre del 2020 por la European Cancer Organization (ECO), en los que se indica que ya son 26 países en la zona europea de la OMS que han introducido o han anunciado que van a

introducir la vacunación VPH tanto en niñas como en niños. En su documento, la ECO se fija como objetivo la eliminación de todos los cánceres y enfermedades relacionadas con el VPH, más allá del cáncer cervical. Para ello establece un plan de 4 pasos, siendo el primero de ellos la vacunación universal (independientemente del género) frente al VPH para todos los adolescentes con niveles óptimos de cobertura. Para este primer paso, la ECO establece el año 2025 como fecha límite en la que los planes contra el cáncer de todos los países europeos deberían incluir acciones para conseguir un programa de vacunación poblacional frente al VPH en ambos géneros (si no lo tienen ya) y 2030 como fecha límite para la implementación de este programa de vacunación en ambos géneros en Europa. (Referencia: Viral Protection: achieving the possible: a four-step plan for eliminating HPV cancers in Europe. Último acceso Marzo 2021. Disponible en: www.europecancer.org/topic-networks/1:hpv-action)

Asimismo, nos gustaría aportar como información adicional la reciente publicación de Arbyn et al donde se analiza la respuesta europea al objetivo de la OMS de eliminación del cáncer cervical como un problema de salud pública. En las acciones indicadas en dicha publicación, se incluye la inclusión de los chicos en los programas de vacunación si fuera coste efectivo.

(Referencia: Arbyn M et al. The European response to the WHO call to eliminate cervical cancer as a public health problem. *Int. J. Cancer.* 2021;148:277-284.)

Sobre el método

(Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)

Sobre los resultados

(Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)

- 4.1. Resumen de la efectividad y seguridad (página 51)

Aunque en la revisión sistemática se excluyen los estudios realizados en población de hombres que tienen sexo con hombres, nos parece relevante destacar el estudio publicado en 2011 por Palefsky et al. en el que se evidencia la eficacia de la vacuna 4-valente frente a las lesiones anales de alto grado. Se trata de un subestudio realizado dentro del ensayo clínico doble ciego y aleatorizado con placebo de la vacuna 4-valente en varones (anteriormente mencionado y publicado por Anna Giuliano en 2011- referencia: Giuliano A et al. *N Engl J Med* 2011; 365 (5): 401-412). En este subestudio se incluyeron 602 HSH de 16-26 años que recibieron la vacuna 4-valente o placebo. El cáncer anal y las lesiones anales son particularmente frecuentes en ciertas poblaciones como sujetos VIH, mujeres con lesiones cervicales previas o HSH. Debido a esto, el ensayo clínico se limita a esta subpoblación, puesto que metodológicamente se simplifica, ya que es una población especialmente susceptible y la muestra necesaria para alcanzar una suficiente potencia estadística se reduce considerablemente. Sin embargo, la indicación es extrapolable a toda la población susceptible, como así recoge la ficha técnica. Al igual que ocurre con el cáncer cervical, el AIN2/3 se considera una lesión precursora del cáncer anal y un parámetro subrogado válido para evaluar la eficacia de la vacuna frente a dicho cáncer en los ensayos clínicos. Por ello, a

pesar de que los datos de eficacia de la vacuna 4-valente sean frente a AIN2/3, las agencias reguladoras han aprobado la inclusión del cáncer anal dentro de las enfermedades relacionadas con el VPH que pueden prevenir las vacunas.

(Referencia: Ficha técnica de Gardasil 9. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151007002/FT_1151007002.html. Palefsky JM et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. N Engl J Med 2011 365;17)

Tabla extraída de la publicación de Palefsky et al 2011

Table 2. Vaccine Efficacy against HPV-6, 11, 16, or 18–Related Anal Intraepithelial Neoplasia (AIN) and Anal Cancer in the Per-Protocol Efficacy Population.^a

| End Point | qHPV Vaccine (N=299) | | | | Placebo (N=299) | | | | Observed Efficacy (95% CI) [†] |
|--------------------------------|--------------------------|------------------------------|-------------------|----------------------------------|--------------------------|------------------------------|-------------------|----------------------------------|---|
| | No. Included in Analysis | No. of Affected Participants | Person-Yr at Risk | Events per 100 Person-Yr at Risk | No. Included in Analysis | No. of Affected Participants | Person-Yr at Risk | Events per 100 Person-Yr at Risk | |
| AIN due to any HPV type‡ | 129 | 12 | 299.4 | 4.0 | 126 | 28 | 315.2 | 8.9 | 54.9 (8.4 to 79.1) |
| HPV-6, 11, 16, or 18 | 194 | 5 | 381.1 | 1.3 | 208 | 24 | 411.6 | 5.8 | 77.5 (39.6 to 93.3) |
| HPV-16 or 18 | 192 | 2 | 382.2 | 0.5 | 205 | 10 | 408.8 | 2.4 | 78.6 (–0.4 to 97.7) |
| AIN due to a specific HPV type | | | | | | | | | |
| HPV-6 | 141 | 3 | 275.2 | 1.1 | 144 | 10 | 298.5 | 3.4 | 67.5 (–26.4 to 94.2) |
| HPV-11 | 141 | 0 | 279.2 | 0.0 | 144 | 6 | 298.2 | 2.0 | 100 (9.3 to 100) |
| HPV-16 | 167 | 2 | 330.6 | 0.6 | 170 | 6 | 341.9 | 1.8 | 65.5 (–92.8 to 96.6) |
| HPV-18 | 173 | 0 | 345.3 | 0.0 | 193 | 4 | 387.4 | 1.0 | 100 (–70.0 to 100) |
| By lesion type | | | | | | | | | |
| AIN grade 1 | 194 | 4 | 383.1 | 1.0 | 208 | 16 | 413.8 | 3.9 | 73.0 (16.3 to 93.4) |
| Condyloma acuminatum | 194 | 0 | 386.8 | 0.0 | 208 | 6 | 418.2 | 1.4 | 100 (8.2 to 100) |
| Flat lesion | 194 | 4 | 383.1 | 1.0 | 208 | 11 | 416.7 | 2.6 | 60.4 (–33.5 to 90.8) |
| AIN grade 2 or 3 | 194 | 3 | 383.9 | 0.8 | 208 | 13 | 417.2 | 3.1 | 74.9 (8.8 to 95.4) |
| Grade 2 | 194 | 2 | 384.5 | 0.5 | 208 | 9 | 418.6 | 2.2 | 75.8 (–16.9 to 97.5) |
| Grade 3 | 194 | 2 | 385.4 | 0.5 | 208 | 6 | 419.7 | 1.4 | 63.7 (–103.0 to 96.4) |
| Anal cancer | 194 | 0 | 386.8 | 0.0 | 208 | 0 | 421.1 | 0.0 | NA |

^a The per-protocol efficacy population consisted of participants who were seronegative and had HPV DNA–negative swab and biopsy specimens on day 1 for relevant vaccine types, were negative for vaccine-type DNA through month 7, and did not have any protocol violations. To eliminate potential ascertainment bias, analyses in the per-protocol efficacy population excluded AIN diagnosed by the presence of perianal external lesions on high-resolution anoscopy. A participant may have been counted more than once if multiple lesions in different categories developed. NA denotes not applicable.

[†] A 95.1% confidence interval (CI) is reported for AIN due to HPV-6, 11, 16, or 18 because of the alpha adjustment applied.

[‡] The analysis population for AIN due to any HPV type consisted of study participants who were seronegative and HPV DNA–negative for HPV-6, 11, 16, and 18 and HPV DNA–negative for HPV-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, and 59 at enrollment and who received at least one dose of the study drug and completed at least one follow-up visit.

Nos gustaría añadir, que, aunque por motivos éticos no se pueden realizar estudios de eficacia en varones adolescentes, en la actualidad, están disponibles datos sobre el seguimiento a largo plazo de los adolescentes incluidos en los estudios de la vacuna 4-valente y 9-valente sobre variables clínicas, que complementan los datos de inmunogenicidad obtenidos a partir de los ensayos clínicos. Según los datos de un análisis interino de seguimiento a largo plazo de la vacuna 9-valente, recientemente publicado, 8 años después de la vacunación, no se observa ningún caso de neoplasias intraepiteliales de alto grado o verrugas genitales relacionados con los tipos 6/11/16/18/31/33/45/52/58 en los adolescentes (niños y niñas) de 9-15 años en

el momento de la vacunación pertenecientes a la población por protocolo del ensayo clínico de la vacuna 9-valente (n=1107) (Referencia: Olsson SE et al. Long-term immunogenicity, effectiveness, and safety of nine-valent human papillomavirus vaccine in girls and boys 9-15 years of age: interim analysis after 8 years of follow up. *Papillomavirus Research* 10 (2020) 100203).

De la misma forma, en las extensiones a largo plazo de los ensayos clínicos de la vacuna 4-valente, no se observaron casos de neoplasia intraepitelial de alto grado ni verrugas genitales:

- durante 10,7 años en niñas (n = 369) y 10,6 años en niños (n = 326), de 9 a 15 años en el momento de la vacunación (mediana del seguimiento de 10,0 años y 9,9 años, respectivamente);

- durante 11,5 años en hombres (n = 917), de 16 a 26 años en el momento de la vacunación (mediana del seguimiento de 9,5 años); y durante 10,1 años en mujeres (n = 685)

(Referencia: Ficha técnica de Gardasil 9. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151007002/FT_1151007002.html)

Estos resultados se complementan con los datos de seguimiento del resto de poblaciones incluidas en los ensayos clínicos de la vacuna 4-valente y 9-valente; para los cuales existen en la actualidad un seguimiento máximo de 14 y 8 años respectivamente, en los que no se observan ningún nuevo caso de enfermedad relacionada con los tipos incluidos en dichas vacunas en la población por protocolo vacunada al inicio del estudio. (Referencia: Kjaer SK et al. Final analysis of a 14-year long term follow up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four Nordic countries. *EClinicalMedicine* 23(2020): 100401. Kjaer SK et al. Long-term effectiveness of the nine-valent human papillomavirus vaccine in Scandinavian women: interim analysis after 8 years of follow up. *Hum Vaccin Immunother.* 2020 Dec 16;1-7. doi: 10.1080/21645515.2020.1839292.)

Respecto al desarrollo clínico de la vacuna 9-valente en varones, a pesar de que no se disponen de datos de eficacia procedentes de ensayos clínicos en la población masculina, sí se disponen de datos de diferentes ensayos clínicos de inmunogenicidad puente realizados tanto en hombres, como en niños, niñas y mujeres en los que se demuestra que el nivel de protección frente a los tipos comunes de ambas vacunas (6/11/16/18) es similar, y frente a los 5 genotipos adicionales, el nivel de protección inducido en varones es similar al inducido en mujeres por la vacuna 9-valente. Por lo tanto, este conjunto de ensayos clínicos, proporcionan resultados robustos y consistentes que permiten disponer de la suficiente evidencia científica como para extrapolar los datos de eficacia de la vacuna 4-valente frente a los 4 genotipos en varones a la vacuna 9-valente; así como extrapolar los datos de eficacia frente a los 5 genotipos adicionales de la vacuna 9-valente en mujeres a los varones. Además, en el desarrollo clínico de la vacuna 9-valente se incluye la evaluación de la pauta de 2 dosis tanto en niñas como niños de 9-14 años. (Referencias: Castellsague X et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine.* 2015;33:6; 892-901., Van Damme P et al. A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines

in men. *Vaccine*. 2016;34:4205-12, Van Damme P et al. Immunogenicity and safety of a 9-valent HPV vaccine. *Pediatrics* 2015;136(1):e28-39, Iversen OE et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimen in girls and boys versus a 3-dose regimen in women. *JAMA* 2016 Dec 13;316(22):2411-2421. Ficha técnica de Gardasil 9. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151007002/FT_1151007002.html

En base a estos datos, en la guía del ECDC de marzo de 2020 se establece que la vacuna 9-valente puede considerarse también eficaz en la prevención de las infecciones persistentes por VPH, verrugas genitales y lesiones anales intraepiteliales causadas por los tipos 6,11,16,18 en hombres de 16-18 años (calidad de la evidencia: moderada; datos inmunogenicidad puente). (Referencia: European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction, 2020. Stockholm: ECDC; 2020. Último acceso Marzo 2021- Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance-on-HPV-vaccination-in-EU-countries2020-03-30.pdf>)

De manera adicional, nos gustaría hacer algunas consideraciones sobre el estudio de Ferris et al incluido en la sección “Infección persistente y lesiones genitales externas: comparación entre géneros”. Se trata de un estudio de seguimiento a largo plazo que evalúa la duración de la inmunogenicidad, efectividad y seguridad de la vacuna 4-valente 10 años después de la vacunación en adolescentes y preadolescentes. Es importante mencionar que en este estudio no hay un brazo comparador con placebo por lo que no se pueden hacer evaluaciones de eficacia; en su lugar se realizan evaluaciones de efectividad calculando la incidencia de enfermedad en adolescentes vacunados al inicio del estudio (early vaccination group) y los vacunados al final del estudio (catch up vaccination group); ya que una vez finalizado el periodo basal, a los integrantes del grupo placebo se les daba la oportunidad de recibir la vacuna.

Aunque las tasas de detección de estos parámetros sean comparables en ambos sexos, es importante remarcar que el objetivo de este estudio no es comparar la incidencia de infección persistente y lesiones entre ambos géneros.

En la siguiente tabla extraída del estudio se incluyen los datos de las variables clínicas e infección persistente relacionadas con los 4 tipos incluidos en la vacuna y la tasa de incidencia en función del grupo incluido en el análisis:

TABLE 2 Incidence of HPV Types 6, 11, 16, and 18–Related CIN (Girls), EGLs, or Persistent Infection in Male and Female Subjects Vaccinated With the 4vHPV Vaccine in the Per-Protocol Efficacy Population

| | EVG Girls (N=614) | | | CVG Girls (N = 262) | | |
|--|-------------------|--------------|---------------------------|---------------------|--------------|---------------------------|
| | n | No. of Cases | Rate per 100 Person-years | n | No. of Cases | Rate per 100 Person-years |
| HPV types 6,11,16 or 18 related persistent infection | 257 | 3 | 0.3 | 94 | 1 | 0.3 |
| HPV 6 related | 254 | 0 | 0 | 89 | 0 | 0 |
| HPV 11 related | 254 | 0 | 0 | 89 | 0 | 0 |
| HPV 16 related | 254 | 3 | 0.3 | 87 | 1 | 0.3 |
| HPV 18 related | 254 | 0 | 0 | 91 | 0 | 0 |
| CIN | 227 | 0 | 0 | 83 | 0 | 0 |
| EGL | 259 | 0 | 0 | 96 | 0 | 0 |
| | EVG Boys (N=565) | | | CVG Boys (N = 220) | | |
| | n | No. of Cases | Rate per 100 Person-years | n | No. of Cases | Rate per 100 Person-years |
| HPV types 6,11,16 or 18 related persistent infection | 177 | 5 | 0.6 | 62 | 1 | 0.4 |
| HPV 6 related | 174 | 3 | 0.4 | 56 | 1 | 0.4 |
| HPV 11 related | 174 | 0 | 0 | 56 | 0 | 0 |
| HPV 16 related | 173 | 3 | 0.4 | 59 | 0 | 0 |
| HPV 18 related | 177 | 0 | 0 | 62 | 0 | 0 |
| EGL | 179 | 0 | 0 | 62 | 0 | 0 |

CIN, cervical intraepithelial neoplasia; EGL, external genital lesion; F, female sex; M, male sex; N, number of subjects in the indicated group who received at least 1 dose of the 4vHPV vaccine; n, number of subjects who had at least 1 effectiveness follow-up visit. —, not applicable.

(Referencia: Ferris DG et al 4-valent Human Papillomavirus (4vHPV) vaccine in preadolescents and adolescents after 10 years. *Pediatrics* 2017, 140(6))

- Apartado 5. Modelo coste-efectividad (página 127)

En el apartado 5.2.3 Parámetros Epidemiológicos, se especifica que, para la incidencia de verrugas genitales, se utiliza el estudio de Brotons M et al. 2020. Nos gustaría comentar que en este caso la incidencia de verrugas genitales obtenida en Cataluña en el año 2016 puede no ser extrapolable al resto de nuestro país, ya que Cataluña ha implementado desde el inicio y durante prácticamente todos los años, un programa de vacunación con una vacuna que incluye los genotipos 6 y 11, observándose una disminución de la incidencia de verrugas genitales de hasta el 61% en mujeres de 16-19 años que pertenecen a las cohortes de vacunación; y además se ha observado protección de grupo en hombres de 20-22 años. Es previsible que la tasa de incidencia de verrugas genitales sea superior en aquellas regiones de España donde no se haya utilizado la vacuna 4-valente o 9-valente durante este periodo.

En la sección “efecto de la vacuna” nos gustaría volver a apuntar que, aunque la evidencia de reducción de lesiones anales procede de un ensayo clínico en HSH, esta eficacia no se limita a este grupo poblacional, tal como se recoge en la ficha técnica (Referencia: Ficha técnica de Gardasil 9. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151007002/FT_1151007002.html).

La realización del estudio en esta población se debe a cuestiones metodológicas, pero se ha observado que la inmunogenicidad conferida por la vacuna en HSH es comparable a la obtenida en población de HSM (hombres que tienen sexo con mujeres). De esta forma, sugerimos considerar la inclusión de las lesiones anales de alto grado, al igual que se incluye el cáncer anal, puesto que son precursoras de este cáncer y están incluidas en la ficha técnica de las vacunas.

Respecto a la referencia utilizada en la estimación de costes para el cáncer de pene, sugerimos actualizar la referencia por la publicada por el mismo grupo en 2017 (López N, Gil-de-Miguel Á, Pascual-García R, Gil-Prieto R. Hum Vaccin Immunother. 2017 Oct 3; 13 (10): 2292-2299. doi: 10.1080/21645515.2017.1348443)

En el apartado 5.3.1. “Resultados de coste-efectividad”, si bien se menciona que las estrategias de no vacunación y todas las modalidades de la vacunación con la vacuna 2-valente y 4-valente quedarían dominadas, esta afirmación no parece ser adecuada en el caso de la vacuna 4-valente si aplicamos el concepto de dominancia estricta, según los datos incluidos en la Tabla 31.

En el apartado 5.3.2 “Análisis por escenarios”, en la sección “Pauta mixta con la vacuna 2-valente y la 9-valente” nos gustaría realizar la siguiente consideración: la administración de una pauta mixta de vacunas VPH se encuentra actualmente fuera de las fichas técnicas de las vacunas, y se recomienda que los individuos que recibieron una primera dosis de la vacuna 9-valente completen el régimen de vacunación con la vacuna 9-valente. (Referencia: Ficha técnica de Gardasil 9. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151007002/FT_1151007002.html)

Los datos procedentes del estudio de Gilca et al. 2018, realizado en Quebec, son únicamente datos de inmunogenicidad obtenidos de una muestra limitada de 371 niños y niñas de 9-10 años, pero no se disponen de datos de eficacia, efectividad o impacto sobre las enfermedades relacionadas con el VPH de este régimen, por lo que no es posible asumir si la eficacia va a ser la misma que la proporcionada por 2 dosis de la vacuna 9-valente. (Referencia: Gilca V et al. Immunogenicity and safety of a mixed vaccination Schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of nonavalent vaccine- a randomized clinical trial. Vaccine 2018 doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.09.057)

Sobre la discusión

(Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)

- Apartado 6.1.1. Cáncer de cabeza y cuello y de pene (página 163)

Aunque es cierto que en la actualidad no se dispone de datos de eficacia frente al cáncer de cabeza y cuello con las vacunas VPH, nos gustaría destacar el hecho de que Gardasil 9 ha sido recientemente aprobada por la FDA para la prevención del cáncer de cabeza y cuello asociado a VPH. (Referencia: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/gardasil-9>). Esta aprobación está basada en la evidencia científica disponible de la eficacia de

Gardasil 9 en el área anogenital, y está condicionada a la realización de un ensayo clínico, que actualmente está en marcha y que evalúa la eficacia de Gardasil 9 frente a la infección oral persistente en hombres de 20-45 años (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04199689?cond=persistent+infection+HPV&draw=2&rank=1>).

Señalar que, actualmente se dispone de evidencia procedente de estudios observacionales sobre la efectividad de la vacuna frente a la infección oral, así como la detección de anticuerpos en cavidad oral en sujetos vacunados con la vacuna 4-valente. En el caso de los estudios en vida real, uno de los más representativos es el estudio publicado en 2018 por Chaturvedi et al donde se compara la prevalencia de la infección oral frente al VPH en hombres y mujeres entre 18-33 años vacunados versus no vacunados, que pertenecen a la encuesta NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) en 2011-2012, y 2013-2014.

En este estudio, la prevalencia de la infección oral por los tipos 6/11/16/18 fue significativamente menor en vacunados versus no vacunados entre 18-33 años (0,11% vs 1,61%; $p=0,008$): esto se corresponde con una reducción del 88,2% de las infecciones por los tipos incluidos en la vacuna 4-valente entre los individuos vacunados. (Referencia: Chaturvedi AK et al. Effect of Prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination on oral HPV infections among young adults in the United States. *J Clin Oncol* 36:262-267).

De la misma forma, en otro estudio longitudinal publicado por Schlecht et al en 2019, en el que se incluían mujeres sexualmente activas que acudían a un centro de salud adolescente en Nueva York entre octubre del 2007 y marzo del 2017, se observó que la tasa de detección de infección por VPH por los genotipos incluidos en la vacuna 9-valente (6/11/16/18) fue significativamente menor en las participantes que habían recibido al menos 1 dosis de la vacuna 4-valente en el momento de inclusión en el estudio en comparación con las no vacunadas (OR: 0,20; IC95%: 0,04-0,998). (Referencia: Schlecht NF et al. Risk of oral human papillomavirus infection among sexually active female adolescents receiving the quadrivalent vaccine. *JAMA Netw Open*. 2019 Oct; 2(10): e1914031).

También se han publicado diferentes estudios en los que se evalúa la detección de anticuerpos en la cavidad oral en sujetos vacunados. Estos estudios muestran que en hombres vacunados con la vacuna 4-valente se detectan anticuerpos específicos en cavidad oral que además se relacionan con los niveles de anticuerpos detectados en sangre. (Referencias: Pinto L et al. The quadrivalent HPV vaccine induces HPV-specific antibodies at the oral cavity: results from the mid-adult male vaccine trial- the MAM trial. *J Infect Dis* . 2016 Oct 15; 214(8):1276-83.)

Sobre las conclusiones

(Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)

Sobre los anexos

(Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)

Otros comentarios

(Incluya bibliografía relevante si lo considera oportuno, por favor)

Nos gustaría insistir de nuevo en el hecho de que en el documento se mencionan e incluye como referencia dos documentos proporcionados por MSD durante el proceso de la evaluación. Estos documentos fueron generados con el objetivo de proporcionar información adicional a los autores que contribuyera al proceso de evaluación y no están publicados. Por ello, consideramos relevante que se incluya la especificación “data on file” en las correspondientes referencias.

Respecto a las alegaciones realizadas sobre la confidencialidad de la información relativa a las licitaciones públicas, y más concretamente respecto a los precios, se indica que los precios de los medicamentos no son considerados confidenciales y por tanto no concurren motivos para no incluirlos en el informe.

En primer lugar, deseamos reiterarnos en las alegaciones de fecha 24 de enero de 2020, y sobre las mismas añadir lo siguiente:

- La accesibilidad a la información por parte de personas pertenecientes a los círculos en los que normalmente se utilice esta información, no desvirtúa el carácter confidencial de la misma.

- La propia ley de transparencia en su art. 14 (Ley 19/2013, de 9 de diciembre) reconoce límites al principio general de transparencia que regula, y en concreto cuando acceder a la misma suponga un perjuicio para los intereses económicos y comerciales. MSD considera que la inclusión del precio de las vacunas analizadas en el informe no se ha hecho aplicando los límites establecidos en el apartado segundo del citado art. 14 de manera justificada y proporcionada con el objeto del mismo.

- El objetivo de este estudio podría verse perfectamente alcanzado sin necesidad de recoger los precios de licitaciones públicas de las vacunas. Claro ejemplo de la existencia de alternativas a la forma de presentar esta información se encuentra en el procedimiento normalizado de trabajo de evaluación clínica, evaluación económica y posicionamiento terapéutico para la redacción de informes de posicionamiento terapéutico de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud. En este procedimiento se establece que, en el caso de la evaluación económica, “Los precios de adquisición y los costes aparecerán como equivalencias en unidades, tomando el precio de adquisición/coste menor como la unidad”. Esto demuestra que el propio Ministerio de Sanidad ha adoptado fórmulas que permiten alcanzar los objetivos de comparaciones económicas, pero preservando la confidencialidad de la información acerca de los precios.

- Igualmente, incluso en caso de que se considerara que la inclusión del precio es necesaria para alcanzar el objeto del informe, existen fórmulas menos perjudiciales y que podrían ser más proporcionadas para el mismo como que tales precios no fueran incluidos de manera reiterada sino solo cuando realmente se considere que no exista otra alternativa menos perjudicial.

- La confidencialidad de los secretos empresariales es un principio realmente importante en la Unión Europea, y así se reconoce en la Directiva UE) 2016/943

del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2016, relativa a la protección de los conocimientos técnicos y la información empresarial no divulgados (secretos comerciales) contra su obtención, utilización y revelación ilícitas. Primeramente, la confidencialidad protege la innovación y la capacidad de ofrecer nuevos productos y servicios a la sociedad, su capacidad para proporcionar valor. Además, la confidencialidad protege la competencia, favoreciendo la competitividad entre los agentes.

11E. Respuestas de los autores a las alegaciones

Se agradecen las aportaciones realizadas por MSD y GSK y se procede a dar respuesta a las alegaciones recibidas.

En primer lugar, cabe destacar que el objeto de este informe era determinar el coste-efectividad y el impacto presupuestario de la introducción de la vacunación universal frente al VPH en España. Para ello se han adoptado los resultados de la reciente (diciembre de 2018) revisión sistemática de la Agencia de ETS de Irlanda (HIQA) y se ha realizado la correspondiente actualización. Por tanto, más allá de la información proporcionada en el informe de HIQA como contextualización de los resultados de coste-efectividad e impacto presupuestario, no es objeto de este informe evaluar la eficacia clínica de la vacunación en varones, la protección cruzada, la inmunogenicidad, la carga de las enfermedades relacionadas con VPH, o la eficacia global de los tres tipos de vacunas.

Revisión sistemática de coste-efectividad

Se sugiere incluir en la revisión sistemática el estudio de Boiron et al. (2016). En este estudio se analiza la vacunación universal con un tipo de vacuna (4-valente) frente a la vacunación universal con otro tipo de vacuna (9-valente). Por tanto, no cumple uno de los criterios de selección de la revisión sistemática, vacunación universal frente a vacunación en niñas o no vacunación. Además, la sugerencia de incluir dicho estudio se justifica para “aportar evidencia adicional referente a la validez externa del modelo analizado en el presente informe”. Sin embargo, dicha validez externa ya ha sido valorada positivamente (véase Anexo 7). Por ambos motivos, no se considera relevante para el presente informe la inclusión de dicho estudio.

Eficacia clínica de la vacunación en varones

Se sugiere añadir una serie de datos extra sobre la eficacia clínica de la vacunación en varones. Dichos datos corresponden a estudios ya considerados en el informe de HIQA, algunos de ellos con la consideración de tener un alto riesgo de sesgo (por ejemplo, Castellsague 2015, Ferris 2017, Van Damme 2015).

Respecto de los estudios sugeridos sobre protección y protección cruzada en mujeres, hay que tener en cuenta que, desde el punto de vista del presente

informe, son relevantes tanto en cuanto sean incorporados en la evidencia empleada por los modelos de coste-efectividad valorados. Como se menciona en el informe, se necesitan más datos sobre la protección cruzada en la población masculina y su incorporación en los modelos de coste-efectividad. Análogamente, no se considera necesario ampliar información sobre la inmunogenicidad más allá de los criterios de inclusión establecidos en el informe de HIQA.

En lo que respecta a la carga de las enfermedades y las ventajas de la vacuna 9-valente, diversos aspectos a nivel nacional e internacional ya quedan recogidos haciendo referencia al estudio de de Sanjosé et al. 2018, en el apartado de introducción.

Población HSH

Siguiendo el informe de HIQA, no se está considerando la población de HSH, entre otras cosas, porque la vacuna del VPH ya está disponible para esta población y su inclusión no tendría efecto sobre el coste-efectividad de la implantación de la vacuna del VPH con carácter universal.

Infecciones o enfermedades relacionadas con el VPH en la orofaringe

En las propias alegaciones se indica que el efecto protector de la vacuna del VPH frente al cáncer de cabeza y cuello no ha sido demostrado en ningún ensayo clínico diseñado para evaluar dicho efecto. Sin embargo, en el presente informe ya se recogen diferentes estudios publicados sobre esta posible protección, y el propio modelo considera la protección de la vacuna frente a esta enfermedad en uno de los escenarios analizados.

Modelo de coste-efectividad

Parámetros del modelo de coste-efectividad

- Una de las limitaciones del modelo es que no simula la protección cruzada de ninguna de las vacunas evaluadas. Por eso, a la vacuna 2-valente se le asume la protección de eventos producidos solamente por los genotipos 16 y 18.
- La incidencia de verrugas genitales es de Cataluña del año 2016, que fue el dato más actual disponible. En las alegaciones se indica que este valor no es extrapolable al resto de España, porque en Cataluña se ha usado la vacuna 4-valente o 9-valente durante este periodo. Si bien es verdad que en el año 2016 la incidencia podía ser más baja en Cataluña que en otras comunidades donde se usaba más la vacuna 2-valente, hoy en día estas diferencias serán mínimas y por lo tanto no es esperable que podrían influir en el resultado del modelo.
- Apreciamos la sugerencia de un estudio más actual para el precio de la hospitalización por cáncer de pene, aunque la diferencia es mínima.

Resultados del modelo de coste-efectividad

- Los resultados se presentan como diferencia de costes o efectos de una estrategia en comparación con la vacunación de niñas con la vacuna 4-valente (por lo tanto, no se dispone de números absolutos). Es verdad, que la práctica habitual en España hasta la actualidad

(2020) no se corresponde a esta única opción (4-valente en niñas), ya que en la práctica se utilizan las tres vacunas existentes. Sin embargo, los resultados (la RCEI) no cambiarían si el comparador elegido fuera la no vacunación u otra opción; es decir, el orden de las estrategias según su efectos y costes sería igual que el que está presentado en la tabla 31. La ratio de coste-efectividad incremental (RCEI) se calcula finalmente entre las dos estrategias más eficientes, que siempre serían la vacunación de niñas con la vacuna 9-valente y la vacunación universal con la misma vacuna.

- Todas las modalidades de la vacunación con la vacuna 2-valente y 4-valente quedarían dominadas por la estrategia de la vacunación de niñas con la vacuna 9-valente.
- El escenario de la pauta mixta asume la misma efectividad que en el caso de dos dosis de la vacuna 9-valente, basado en el ECA de Quebec. Sin embargo, se advierte sobre las limitaciones de este único estudio y este escenario no se tiene en cuenta para la recomendación final.

Precio de las tecnologías sanitarias

Por un lado, se sugiere que el menor coste y similar efectividad de la vacuna 2-valente, podría situar a dicha vacuna en el escenario dominante de coste-efectividad. Este informe se basa en evidencia y no se ha identificado ninguna evaluación económica transferible a España que apoye este supuesto.

Por otro lado, se sugiere que el precio de las vacunas analizadas en el presente informe sea cercenado, emulando prácticas de otras agencias de evaluación europeas como NICE cuando el precio de las tecnologías supone secreto empresarial. Sin embargo, este planteamiento no es aplicable en el presente informe por los siguientes motivos, avalados por la Abogacía del Estado:

La confidencialidad a la que se refiere el artículo 133 de la Ley de Contratos del Sector Público (LCSP) sólo se puede aplicar a aspectos que sean verdaderamente secretos, es decir, que no resulten accesibles públicamente o puedan ser consultados por personas pertenecientes a los círculos en los que normalmente se utilice ese tipo de información. El deber de confidencialidad no podrá impedir la divulgación pública de partes esenciales de las ofertas en procedimientos públicos de contratación, como son la oferta económica o precio que presenta el licitador. En este sentido, son documentos públicamente accesibles tanto el Acuerdo Marco para la selección de suministradores de vacunas, como las distintas resoluciones de adjudicación procedentes de las Comunidades Autónomas, como exige la LCSP. Por todo lo anteriormente expuesto, los precios de las vacunas contra el VPH no se encuentran amparados por la confidencialidad y no hay motivos para no incluirlos en el presente informe.

Seguridad de la vacuna frente al VPH

Se ha realizado la puntualización de que “Los argumentos en contra de la vacunación de los varones se refieren a la seguridad y son refutados por la evidencia al respecto”.

Impacto presupuestario

Se utilizó la misma cobertura vacunal en varones en el análisis del impacto presupuestario como en el modelo realizado por los autores. Además, se ofrece un extenso análisis de sensibilidad variando la cobertura de varones entre el 10% y el 100%.

Aspectos organizativos, éticos, sociales y/o legales y relacionados con los pacientes

Sobre las reticencias a la implantación de la vacuna universal por motivos de escasez de dosis en el mercado mundial, esta es una recomendación temporal de la OMS que ya ha quedado recogida convenientemente en el presente informe.

Anexo 6. Referencias de estudios excluidos

Referencias excluidas a partir del título y abstract (86 referencias) por no cumplir con los criterios de inclusión.

| Año | Título | Autores |
|------|---|---|
| 2017 | Primary Prevention of Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Guideline | Arrossi S;Temin S;Garland S;Eckert LO;Bhatla N;Castellsague X;Alkaff SE;Felder T;Hammouda D;Konno R;Lopes G;Mugisha E;Murillo R;Scarinci IC;Stanley M;Tsu V;Wheeler CM;Adewole IF;de Sanjose S; |
| 2017 | The feminization of HPV: How science, politics, economics and gender norms shaped U.S. HPV vaccine implementation | Daley EM;Vamos CA;Thompson EL;Zimet GD;Rosberger Z;Merrell L;Kline NS; |
| 2017 | Using Facebook to Recruit Young Australian Men Into a Cross-Sectional Human Papillomavirus Study | Das R;Machalek DA;Molesworth EG;Garland SM; |
| 2017 | [The new National Immunization Program 2017-2019 and the Essential Care Levels: what is going to change?] | De Waure C;Sisti LG;Poscia A;Ricciardi W; |
| 2017 | Adjuvant HPV vaccination for anal cancer prevention in HIV-positive men who have sex with men: The time is now | Deshmukh AA;Cantor SB;Fenwick E;Chiao EY;Nyitray AG;Stier EA;Goldstone SE;Wilkin T;Chhatwal J; |
| 2017 | Management of precancerous anal intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive men who have sex with men: Clinical effectiveness and cost-effectiveness | Deshmukh AA;Chiao EY;Cantor SB;Stier EA;Goldstone SE;Nyitray AG;Wilkin T;Wang X;Chhatwal J; |
| 2017 | Awareness of human papilloma virus and cervical cancer prevention among Greek female healthcare workers | Farazi PA;Hadji P;Roupa Z; |
| 2017 | Ecological validity of cost-effectiveness models of universal HPV vaccination: a protocol for a systematic review | Favato G;Noikokyris E;Vecchiato R; |
| 2017 | [HPV vaccine implementation in Chile: an appraisal from the social determinants of health model] | Fernandez Gonzalez L; |
| 2017 | Parents' views of including young boys in the Swedish national school-based HPV vaccination programme: A qualitative study | Gottvall M;Stenhammar C;Grandahl M; |
| 2017 | Pharmacists' Attitudes and Perceived Barriers to Human Papillomavirus (HPV) Vaccination Services | Hastings TJ;Hohmann LA;McFarland SJ;Teeter BS;Westrick SC; |
| 2017 | The Cost-Effectiveness of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination in Indonesia | Kosen S;Andrijono A;Ocviyanti D;Indriatmi W; |
| 2017 | Hospitalizations associated with malignant neoplasia and in situ | L+;pez N;Gil-de-Miguel +;Pascual-Garc+ja R;Gil-Prieto R; |

| Año | Título | Autores |
|------------|---|---|
| | carcinoma in the anus and penis in men and women during a 5-year period (2009-2013) in Spain: An epidemiological study | |
| 2017 | A study to assess the vaccination coverage of university students in Mumbai, India | Limaye D;Limaye V;Fortwengel G; |
| 2017 | Impact and Cost-effectiveness of Selective Human Papillomavirus Vaccination of Men Who Have Sex With Men | Lin A;Ong KJ;Hobbelen P;King E;Mesher D;Edmunds WJ;Sonnenberg P;Gilson R;Bains I;Choi YH;Tanton C;Soldan K;Jit M; |
| 2017 | Hospitalizations associated with malignant neoplasia and in situ carcinoma in the anus and penis in men and women during a 5-year period (2009-2013) in Spain: An epidemiological study | Lopez N;Gil-de-Miguel A;Pascual-Garcia R;Gil-Prieto R; |
| 2017 | Overview of the benefits and potential issues of the nonavalent HPV vaccine | Mariani L;Prete M;Cristoforoni P;Stigliano CM;Perino A; |
| 2017 | Disease burden of human papillomavirus infection in the Netherlands, 1989-2014: the gap between females and males is diminishing | McDonald SA;Qendri V;Berkhof J;de Melker HE;Bogaards JA; |
| 2017 | Association of Human Papillomavirus Vaccine With the Development of Keratinocyte Carcinomas | Nichols AJ;Allen AH;Shareef S;Badiavas EV;Kirsner RS;Ioannides T; |
| 2017 | Modelling the effects of quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) vaccination in Puerto Rico | Ortiz AP;Ortiz-Ortiz KJ;Rios M;Laborde J;Kulkarni A;Pillsbury M;Lauschke A;Monsanto HA;Marques-Goyco C; |
| 2017 | The economic burden of human papillomavirus-related precancers and cancers in Sweden | Ostensson E;Silfverschild M;Greiff L;Asciutto C;Wennerberg J;Lydrup ML;Hakansson U;Sparen P;Borgfeldt C; |
| 2017 | Population-level herd protection of males from a female human papillomavirus vaccination program: Evidence from Australian serosurveillance | Pillsbury AJ;Quinn HE;Evans TD;McIntyre PB;Brotherton JML; |
| 2017 | Human papillomavirus first and second generation vaccines-current status and future directions | Pouyanfard S;Muller M; |
| 2017 | Human papillomavirus (HPV): making the case for 'Immunisation for All' | Prue G;Lawler M;Baker P;Warnakulasuriya S; |
| 2017 | Factors associated with parents' attitudes to the HPV vaccination of their adolescent sons : A systematic review | Radisic G;Chapman J;Flight I;Wilson C; |
| 2017 | Recruiting Young Gay and Bisexual Men for a Human Papillomavirus Vaccination Intervention Through Social Media: The Effects of Advertisement Content | Reiter PL;Katz ML;Bauermeister JA;Shoben AB;Paskett ED;McRee AL; |
| 2017 | Using Social Marketing Theory as a Framework for Understanding and Increasing HPV Vaccine Series | Roncancio AM;Ward KK;Carmack CC;Munoz BT;Cano MA;Cribbs F; |

| Año | Título | Autores |
|------------|--|--|
| | Completion Among Hispanic Adolescents: A Qualitative Study | |
| 2017 | [One decade of HPV vaccination in Germany] | Schneede P; |
| 2017 | A Multiple Streams analysis of the decisions to fund gender-neutral HPV vaccination in Canada | Shapiro GK;Guichon J;Prue G;Perez S;Rosberger Z; |
| 2017 | Gynecologists' Knowledge, Attitudes, and Intentions Toward Human Papillomavirus Vaccination in Serbia | Stamenkovic Z;Matejic B;Djikanovic B;Zaric M; |
| 2017 | The whole story: a systematic review of economic evaluations of HPV vaccination including non-cervical HPV-associated diseases | Suijkerbuijk AWM;Donken R;Lugner AK;de Wit GA;Meijer CJLM;de Melker HE;Bogaards JA; |
| 2017 | Evaluation of vaccination herd immunity effects for anogenital warts in a low coverage setting with human papillomavirus vaccine-an interrupted time series analysis from 2005 to 2010 using health insurance data | Thone K;Horn J;Mikolajczyk R; |
| 2017 | Estimating the burden of genital warts in Taiwan | Tsai T;Kothari-Talwar S;Yee K;Kulkarni A;Lara N;Roset M;Giuliano AR;Garland SM; |
| 2017 | HPV vaccine decision-making among young men who have sex with men | Wheldon CW;Daley EM;Buhi ER;Baldwin JA;Nyitray AG;Giuliano AR; |
| 2017 | A Cross Sectional Study on Knowledge, Attitude and Practice related to Human Papillomavirus Vaccination for Cervical Cancer Prevention between Medical and Non-Medical Students in Hong Kong | Yam PWA;Lam PL;Chan TK;Chau KW;Hsu ML;Lim YM;Lo CH;Siu L;Tang HF;Tong AMJM;Yeung WL; |
| 2017 | The Silver Lining of Shame: Framing HPV to Influence Vaccination Intentions | Yang JZ;Pittman MM; |
| 2017 | Targeted human papillomavirus vaccination for young men who have sex with men in Australia yields significant population benefits and is cost-effective | Zhang L;Regan DG;Ong JJ;Gambhir M;Chow EPF;Zou H;Law M;Hocking J;Fairley CK; |
| 2017 | Expanded strain coverage for a highly successful public health tool: Prophylactic 9-valent human papillomavirus vaccine | Zhang Z;Zhang J;Xia N;Zhao Q; |
| 2018 | Human Papillomavirus Vaccine Knowledge and Intention Among Adult Inmates in Kansas, 2016-2017 | Allison M;Musser B;Satterwhite C;Ault K;Kelly P;Ramaswamy M; |
| 2018 | On surmounting the barriers to HPV vaccination: we can do better | Attia AC;Wolf J;N+;+;ez AE; |
| 2018 | Attendance of MSM at Genitourinary Medicine services in England: implications for selective HPV vaccination programme (a short communication) | Bayley J;Mesher D;Nadarzynski T;Hughes G;Soldan K; |
| 2018 | Making HPV Vaccines Efficient: Cost-Effectiveness Analysis and the Economic Assemblage of Healthcare in Colombia | Castaneda OJM; |

| Año | Título | Autores |
|------------|---|---|
| 2018 | A population-based reminder intervention to improve human papillomavirus vaccination rates among adolescents at routine vaccination age | Coley S;Hoefer D;Rausch-Phung E; |
| 2018 | Present challenges in cervical cancer prevention: Answers from cost-effectiveness analyses | Diaz M;de Sanjose S;Bosch FX;Bruni L; |
| 2018 | Men's perspectives on cancer prevention behaviors associated with HPV | FitzGerald S;Cornally N;Hegarty J; |
| 2018 | Early use of the HPV 2-dose vaccination schedule: Leveraging evidence to support policy for accelerated impact | Gilca V;Salmeron-Castro J;Sauvageau C;Ogilvie G;Landry M;Naus M;Lazcano-Ponce E; |
| 2018 | HIV-positive gay men's knowledge and perceptions of Human Papillomavirus (HPV) and HPV vaccination: A qualitative study | Grace D;Gaspar M;Paquette R;Rosenes R;Burchell AN;Grennan T;Salit IE; |
| 2018 | Strengthening the case for gender-neutral and the nonavalent HPV vaccine | Hintze JM;O'Neill JP; |
| 2018 | HPV vaccine acceptability in high-risk Greek men | Hoefer L;Tsikis S;Bethimoutis G;Nicolaidou E;Paparizos V;Antoniou C;Kanelleas A;Chardalias L;Stavropoulos GE;Schneider J;Charnot-Katsikas A; |
| 2018 | Factors associated with cervical cancer screening among young unmarried Japanese women: results from an internet-based survey | Kaneko N; |
| 2018 | The economic burden of human papillomavirus infection-associated diseases in the Republic of Korea, 2002-2015 | Ki M;Choi HY;Han M;Oh JK; |
| 2018 | Human Papillomavirus Vaccine Awareness Among HIV-Positive Gay and Bisexual Men: A Qualitative Study | Koskan AM;Fernandez-Pineda M; |
| 2018 | Human papillomavirus vaccine acceptability and decision-making among adolescent boys and parents: A meta-ethnography of qualitative studies | Lacombe-Duncan A;Newman PA;Baiden P; |
| 2018 | Incidence of external genital lesions related to human papillomavirus among Mexican men. A cohort study | Lazcano-Ponce E;Sudenga SL;Torres BN;Stoler M;Leon-Maldonado L;Allen-Leigh B;Posso H;Quiterio M;Hernandez-Nevarez MDP;Salmeron J;Giuliano AR; |
| 2018 | Penile warts: An update on their evaluation and management | Leung AKC;Barankin B;Leong KF;Hon KL; |
| 2018 | Epidemiologic and economic burden of HPV diseases in Spain: implication of additional 5 types from the 9-valent vaccine | Lopez N;Torne A;Franco A;San Martin M;Viayna E;Barrull C;Perulero N; |
| 2018 | Human papillomavirus vaccination and the role of herd effects in future cancer control planning: a review | Malagon T;Laurie C;Franco EL; |

| Año | Título | Autores |
|------------|--|--|
| 2018 | 100 Years of STIs in the UK: A review of national surveillance data | Mohammed H;Blomquist P;Ogaz D;Duffell S;Furegato M;Cecchi M;Irvine N;Wallace LA;Thomas DR;Nardone A;Dunbar JK;Hughes G; |
| 2018 | Parents' uptake of human papillomavirus vaccines for their children: a systematic review and meta-analysis of observational studies | Newman PA;Logie CH;Lacombe-Duncan A;Baiden P;Tejpan S;Rubincam C;Doukas N;Asey F; |
| 2018 | Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-Valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination | Ng SS;Hutubessy R;Chaiyakunapruk N; |
| 2018 | Annual prevalence and economic burden of genital warts in Korea: Health Insurance Review and Assessment (HIRA) service data from 2007 to 2015 | Park YJ;Kim JM;Lee BR;Kim TH;Lee EG; |
| 2018 | Access to HPV vaccination for boys in the United Kingdom | Prue G;Grimes D;Baker P;Lawler M; |
| 2018 | [HPV vaccination in boys and men : update and recommendations] | Rossi C;Vanhomwegen C;Laurent F; |
| 2018 | Knowledge of sexually transmitted infections and sex-at-risk among Italian students of health professions. Data from a one-month survey | Santangelo OE;Provenzano S;Firenze A; |
| 2018 | Cost Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination for Men Who have Sex with Men; Reviewing the Available Evidence | Setiawan D;Wondimu A;Ong K;van Hoek AJ;Postma MJ; |
| 2018 | Personal and parental acceptance of human papillomavirus vaccination prior to and during the economic crisis among women in Greece | Siamanta V;Chatzistamatiou K;Vavilis D;Nena E;Chatzaki E;Constantinidis TC;Kitsou A;Tsertanidou A;Lampropoulos AF;Agorastos T; |
| 2018 | Should human papillomavirus vaccination target women over age 26, heterosexual men and men who have sex with men? A targeted literature review of cost-effectiveness | Soe NN;Ong JJ;Ma X;Fairley CK;Latt PM;Jing J;Cheng F;Zhang L; |
| 2018 | A National Survey of Canadian Physicians on HPV: Knowledge, Barriers, and Preventive Practices | Steben M;Durand N;Guichon JR;Greenwald ZR;McFaul S;Blake J; |
| 2018 | Clinical and economic impact of school-based nonavalent human papillomavirus vaccine on women in Singapore: a transmission dynamic mathematical model analysis | Tay SK;Hsu TY;Paveliyev A;Walia A;Kulkarni AS; |
| 2018 | National survey study on the approaches of pediatricians, family physicians, medical oncologists and gynecologists to the HPV vaccine | Unlu A;Kalenderoglu MD;Ay H;Kabaoglu C;Koc ZL;Erkan DO;Gunduz S;Kirca O;K-;I;ckap S;Ozdogan M; |
| 2018 | STI knowledge in berlin adolescents | von Rosen FT;von Rosen AJ;M++ller-Riemenschneider F;Damberg I;Tinnemann P; |

| Año | Título | Autores |
|------------|--|---|
| 2018 | Parental acceptability of HPV vaccination for boys and girls aged 9-13years in China - A population-based study | Wang Z;Wang J;Fang Y;Gross DL;Wong MCS;Wong ELY;Lau JTF; |
| 2018 | Health Care Costs of Anal Cancer in a Commercially Insured Population in the United States | Wu CF;Xu L;Fu S;Peng HL;Messick CA;Lairson DR; |
| 2018 | Development of a human papillomavirus type 6/11 vaccine candidate for the prevention of condyloma acuminatum | Yu Y;Guo J;Li D;Liu Y;Yu Y;Wang L; |
| 2018 | Parental perceptions of human papillomavirus vaccination in central China: the moderating role of socioeconomic factors | Zhou M;Qu S;Zhao L;Campy KS;Wang S; |
| 2019 | Human Papillomavirus Infection and Transmission Among Couples Through Heterosexual Activity (HITCH) Cohort Study: Protocol Describing Design, Methods, and Research Goals | El Zein M;Coutlee F;Tellier PP;Roger M;Franco EL;Burchell AN;HITCH Study Group; |
| 2019 | Incidence of Hospitalization for Vaccine-Preventable Infections in Children Following Solid Organ Transplant and Associated Morbidity, Mortality, and Costs | Feldman AG;Beaty BL;Curtis D;Juarez-Colunga E;Kempe A; |
| 2019 | A cross-sectional study of the relationship between reported human papillomavirus vaccine exposure and the incidence of reported asthma in the United States | Geier DA;Kern JK;Geier MR; |
| 2019 | The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study | Hall MT;Simms KT;Lew J;Smith MA;Brotherton JM;Saville M;Frazer IH;Canfell K; |
| 2019 | A Brief Provider Training Video Improves Comfort With Recommending the Human Papillomavirus Vaccine | Kumar MM;Boies EG;Sawyer MH;Kennedy M;Williams C;Rhee KE; |
| 2019 | HPV vaccine: English boys will no longer avoid it | Manus J; |
| 2019 | Economic burden of HPV9-related diseases: a real-world cost analysis from Italy | Mennini FS;Fabiano G;Favato G;Sciattella P;Bonanni P;Pinto C;Marcellusi A; |
| 2019 | Epidemiology of genital warts in the British population: implications for HPV vaccination programmes | Sonnenberg P;Tanton C;Meshor D;King E;Beddows S;Field N;Mercer CH;Soldan K;Johnson AM; |
| 2019 | Prevalence and risk factors of anogenital human papillomavirus infection in a community sample of men who have sex with men in Taiwan: baseline findings from a cohort study | Strong C;Zou H;Ko NY;Liang YL;Ku WW;Lee CW; |
| 2019 | Social Determinants of Sexual Behavior and Awareness of Sexually Transmitted Infections (STI) Among Low-Income HIV+ or STI At-Risk Hispanic Residents Receiving Care at the U.S.-Mexico Border | Tabler J;Mykyta L;Schmitz RM;Kamimura A;Martinez DA;Martinez RD;Flores P;Gonzalez K;Marquez A;Marroquin G;Torres A; |

| Año | Título | Autores |
|------------|--|---------------------------------|
| 2019 | Social Determinants of Health and Human Papillomavirus Vaccination Among Young Adults, National Health Interview Survey 2016 | Thompson EL;Rosen BL;Maness SB; |

Referencias excluidas a partir del texto completo (6 referencias)

| Año | Título | Autores | Motivo |
|------------|--|---|-----------------------------------|
| 2017 | Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Germany | Damm O;Horn J;Mikolajczyk RT;Kretzschmar MEE;Kaufmann AM;Delere Y;Ultsch B;Wichmann O;Kramer A;Greiner W; | Ya incluido en el informe de HIQA |
| 2017 | An estimate of the public health impact and cost-effectiveness of universal vaccination with a 9-valent HPV vaccine in Germany | Largeron N;Petry KU;Jacob J;Bianic F;Anger D;Uhart M; | Ya incluido en el informe de HIQA |
| 2017 | Cost-effectiveness analysis of the nine-valent HPV vaccine in Italy | Mennini FS;Bonanni P;Bianic F;De Waure C;Baio G;Plazzotta G;Uhart M;Rinaldi A;Largeron N; | Ya incluido en el informe de HIQA |
| 2017 | Health and Economic Impact of a Tender-Based, Sex-Neutral Human Papillomavirus 16/18 Vaccination Program in the Netherlands | Qendri V;Bogaards JA;Berkhof J; | Ya incluido en el informe de HIQA |
| 2017 | The clinical and economic benefits of school-based quadrivalent HPV vaccination in Singapore | Tay SK;Hsu TY;Shcheprov A;Walia A;Kulkarni AS; | Ya incluido en el informe de HIQA |
| 2018 | Public Health and Economic Impact of Gender-Neutral Human Papillomavirus (Hpv) Vaccination with the Nonavalent Hpv Vaccine in Belgium (Wallonia Region) Using A Transmission Dynamic Model | Pavelyev A;Merckx B;Bento-Abreu A;Levan R;Morais E; | Abstract de congreso |

Anexo 7. Valoración crítica: Relevancia y credibilidad

Valoración de la relevancia y credibilidad del modelo adaptado para España por De La Fuente et al. (31) con la herramienta del grupo de interés de ISPOR (The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research) (29).

| | Question | Helper questions to consider | Reviewer 1 | Reviewer 2 |
|--------------------|---|---|-----------------------|-----------------------|
| Relevance | | | | |
| 1 | Is the population relevant? | Are the demographics similar? | Yes | Yes |
| | | Are risk factors similar? | Yes | Partially |
| | | Are behaviors similar? | Yes | Partially |
| | | Is the medical condition similar | Yes | Not applicable |
| | | Are comorbidities similar? | Yes | Not applicable |
| 2 | Are any critical interventions missing? | Does the intervention analyzed in the model match the intervention you are interested in? | Yes | Yes |
| | | Have all relevant comparators been considered? | Yes | Yes |
| | | Does the background care in the model match yours? | Yes | Yes |
| 3 | Are any relevant outcomes missing? | Are the health outcomes relevant to you considered? | Yes | Yes |
| | | Are the economic end points relevant to you considered? | Yes | Yes |
| 4 | Is the context (settings and circumstances) applicable? | Is the geographic location similar? | Yes | Yes |
| | | Is the healthcare system similar? | Yes | Yes |
| | | Is the time horizon applicable to your decision? | Yes | Yes |
| | | Is the analytic perspective appropriate to your decision problem? | Yes | Yes |
| Total | | | Sufficiently relevant | Sufficiently relevant |
| Credibility | | | | |
| Validation | | | | |

| | Question | Helper questions to consider | Reviewer 1 | Reviewer 2 |
|--------|--|---|---------------------|------------------------|
| 1 | Is external validation of the model sufficient to make its results credible for your decision? | Has the model been shown to accurately reproduce what was observed in the data used to create the model? | Yes | Yes |
| | | Has the model been shown to accurately estimate what actually happened in one or more separate studies? | Yes | Yes |
| | | Has the model been shown to accurately forecast what eventually happens in reality? | Yes | Not Applicable |
| 2 | Is internal verification of the model sufficient to make its results credible for your decision? | Have the process of internal verification and its results been documented in detail? | Not enough training | Not enough information |
| | | Has the testing been performed systematically? | Not enough training | Not enough information |
| | | Does the testing indicate that all the equations are consistent with their data sources? | Not enough training | Not enough information |
| | | Does the testing indicate that the coding has been correctly implemented? | Not enough training | Not enough information |
| 3 | Does the model have sufficient face validity to make its results credible for your decision? | Does the model contain all the aspects considered relevant to the decision? | Yes | Yes |
| | | Are all the relevant aspects represented and linked according to the best understanding of their characteristics? | Yes | Yes |
| | | Have the best available data sources been used to inform the various aspects? | Yes | Yes |
| | | Is the time horizon sufficiently long to account for all relevant aspects of the decision problem? | Yes | Yes |
| | | Are the results plausible? | Yes | Yes |
| | | If others have rated the face validity, did they have a stake in the results? | Not applicable | Yes |
| Design | | | | |

| | Question | Helper questions to consider | Reviewer 1 | Reviewer 2 |
|------------------|--|---|------------|----------------|
| 4 | Is the design of the model adequate for your decision problem? | Was there a clear, written statement of the decision problem, modeling objective, and scope of the model? | Yes | Yes |
| | | Was there a formal process for developing the model design (e.g. influence diagram, concept map)? | Yes | Yes |
| | | Is the model concept and structure consistent with, and adequate to address, the decision problem/objective and the policy context? | Yes | Yes |
| | | Have any assumptions implied by the design of the model been described, and are they reasonable for your decision problem? | Yes | Yes |
| | | Is the choice of model type appropriate? | Yes | Yes |
| | | Were key uncertainties in model structure identified and their implications discussed? | Yes | Yes |
| Data | | | | |
| 5 | Are the data used in populating the model suitable for your decision problem? | All things considered, do you agree with the value used for the inputs? | Yes | Yes |
| | | Did the approaches to obtaining and processing the data inputs meet the criteria from their corresponding questionnaires? | Yes | Not Applicable |
| Analysis | | | | |
| 6 | Were the analyses performed using the model adequate to inform our decision problem? | | Yes | Yes |
| 7 | Was there an adequate assessment of the effects of uncertainty? | | Yes | Yes |
| Reporting | | | | |

| | Question | Helper questions to consider | Reviewer 1 | Reviewer 2 |
|-----------------------------|---|--|-----------------------|-----------------------|
| 8 | Was the reporting of the model adequate to inform your decision problem? | Did the report of the analyses provide the results needed for your decision problem? | Yes | Yes |
| | | Was adequate non technical documentation freely accessible to any interested reader? | Yes | Yes |
| | | Was technical documentation, insufficient detail to allow (potentially) for replication, made available openly or under agreements that protect intellectual property? | Not applicable | Yes |
| Interpretation | | | | |
| 9 | Was the interpretation of results fair and balanced? | | Yes | Yes |
| Conflict of Interest | | | | |
| 10 | Were there any potential conflicts of interest? | | Yes | Yes |
| 11 | If there were potential conflicts of interest, were steps taken to address these? | | Yes | No |
| Total | | | Sufficiently credible | Sufficiently credible |

Note. Relevance questions relate to the use fulness of the modeling study to inform the particular healthcare decision a tissue. Based on responses to the individual questions, the over all relevance of the modeling study for that decision is assessed as Sufficient or Insufficient. If the modeling study is considered sufficiently relevant, its credibility is assessed. The credibility is captured with questions in the following seven domains, Validation, Design, Data, Analysis, Reporting, Interpretation, and Conflict of interest. Based on responses to the individual questions, each domain is assessed as a Strength, Neutral, Weakness, or Fatal flaw. If a response triggers a “fatal flaw” indicator, the domain is marked as a fatal flaw, indicating that the modeling study has serious credibility issues. Based on the domain assessments, the over all credibility of the modeling study is judged as Sufficient or Insufficient. The questionnaire consists of 15 questions related to the relevance and credibility of a modeling study. Each question is answered with Yes/No/Can’t Answer.

Anexo 8. Valoración crítica: Cuestionario de Philips

Valoración de la calidad metodológica del modelo adaptado para España por De La Fuente et al. (31) con la herramienta del Programa de ETS del Reino Unido sobre buenas prácticas en modelización para ETS – Philips 2004 (115).

| Pregunta | Valor acción | Comentario |
|---|--------------|--|
| STRUCTURE | | |
| S1. Statement of decision problem/objective | | |
| Is there a clear statement of the decision problem? | Sí | La cuestión planteada se expone claramente: estimar el impacto epidemiológico y el coste-efectividad en España de la vacunación exclusivamente femenina o de género neutro (femenina y masculina) con la vacuna 9vVPH frente a la vacunación femenina con la vacuna 4vVPH. |
| Is the objective of the evaluation and model specified and consistent with the stated decision problem? | Sí | El objetivo de la evaluación y el modelo son coherentes con la cuestión planteada: simular la historia natural de las infecciones del VPH y evaluar, en términos de coste-efectividad, las consecuencias epidemiológicas de la administración de la vacuna 9vVPH teniendo en cuenta diversas enfermedades asociadas. |
| Is the primary decision maker specified? | Sí | Se especifica que el estudio se hace desde una perspectiva del pagador en el sistema de salud español |
| S2. Statement of scope/perspective | | |
| Is the perspective of the model stated clearly? | Sí | Perspectiva sanitaria |
| Are the model inputs consistent with the stated perspective? | Sí | Datos demográficos, comportamiento sexual, cribado de enfermedades asociadas al VPH, historia natural de la enfermedad, patrones de tratamiento, mortalidad, propiedades de la vacuna, estrategia de vacunación, costes, tasas de descuento, calidad de vida relacionada con la salud. |
| Has the scope of the model been stated and justified? | Sí | En concordancia con los objetivos, se particulariza el modelo para que sea aplicable a España. Se especifica la población incluida en cada opción del caso base, se establecen límites de edad para recibir la vacunación, se especifican las vacunas involucradas, el horizonte temporal y la perspectiva del análisis. |

| Pregunta | Valor acción | Comentario |
|---|--------------|--|
| Are the outcomes of the model consistent with the perspective, scope and overall objective of the model? | Sí | Incidenca de las enfermedades analizadas, mortalidad, ratio coste-efectividad incremental |
| S3. Rationale for structure | | |
| Is the structure of the model consistent with a coherent theory of the health condition under evaluation? | Sí | La estructura del modelo se basa en tres módulos: el demográfico, el epidemiológico (con simulaciones sobre la transmisión del VPH y la incidencia de las enfermedades asociadas) y el económico (para estimar los costes y la calidad de vida asociada a las vacunas y las estrategias de cribado). |
| Are the sources of data used to develop the structure of the model specified? | NA | El modelo fue desarrollado para el estudio de las consecuencias epidemiológicas y coste efectividad de administrar la vacuna 4vVPH en Estados Unidos y posteriormente ampliado para la vacuna 9vVPH. El estudio actual lo aplica al caso de España |
| Are the causal relationships described by the model structure justified appropriately? | Sí | Las relaciones causales entre el VPH y las enfermedades asociadas que están descritas en el modelo original parecen haberse extraído de ensayos clínicos y estudios publicados |
| S4. Structural assumptions | | |
| Are the structure assumptions transparent and justified? | Sí | La estructura del modelo original está detallada en profundidad en el material suplementario de Elbasha et al., 2010. |
| Are the structure assumptions reasonable given the overall objective, perspective and scope of the model? | Sí | Las suposiciones realizadas para desarrollar la estructura del modelo están descritas y documentadas en el material suplementario de Elbasha et al., 2010. Parecen ser razonables desde el punto de vista del objetivo, perspectiva y ámbito del modelo. |
| S5. Strategies / comparators | | |
| Is there clear definition of the options under evaluation? | Sí | Vacunación femenina o de género neutro con la vacuna 9vHPV comparada con la vacunación femenina con la vacuna 4vHPV o 9vHPV. |
| Have all feasible and practical options been evaluated? | No | Se echa en falta la evaluación de la vacunación de género neutro con la vacuna 9vHPV en comparación con la vacunación femenina combinada con la vacuna 4vHPV y 9vHPV, lo cual sería más semejante a la actual estrategia de vacunación en España |
| Is there justification for the exclusion of feasible options? | No | Los autores no se han planteado la opción de usar como comparador la vacunación femenina combinada con la vacuna 4vHPV y 9vHPV |
| S6. Model type | | |

| Pregunta | Valor acción | Comentario |
|--|--------------|---|
| Is the chosen model type appropriate given the decision problem and specified causal relationships within the model? | Sí | Modelo dinámico de transmisión de enfermedades por el VPH |
| S7. Time horizon | | |
| Is the time horizon of the model sufficient to reflect all important differences between options? | Sí | 100 años |
| Are the time horizon of the model, the duration of treatment and the duration of treatment effect described and justified? | Sí/NA/ No | El horizonte temporal se justifica. La duración del tratamiento no sería aplicable, pero se usa una vacunación en dos dosis que se justifica. Se asume que la duración del efecto del tratamiento es para toda la vida, tras la aplicación de dos dosis de la vacuna, pero no se justifica. |
| S8. Disease states / pathways | | |
| Do the disease states (state transition model) or the pathways (decision tree model) reflect the underlying biological process of the disease in question and the impact of interventions? | Sí | Los estados de las enfermedades y las ecuaciones diferenciales empleadas para describir cada una de ellas se detallan en el material suplementario de Elbasha et al., 2010. |
| S9. Cycle length | | |
| Is the cycle length defined and justified in terms of the natural history of disease? | NA | Se trata de un modelo dinámico (no un modelo de Markov) por lo que no tiene sentido hablar de la duración del ciclo |
| DATA | | |
| D1. Data identification | | |
| Are the data identification methods transparent and appropriate given the objectives of the model? | Sí | La identificación de los datos se realizó para el modelo previamente desarrollado, mediante una extensa búsqueda en la literatura, según Elbasha et al., 2007. De la Fuente et al., 2019, intentan particularizar al caso español los datos que tienen disponibles. |
| Where choices have been made between data sources, are these justified appropriately? | Sí | De la Fuente et al., 2019 realizan una justificación de aquellos datos que no han podido ser particularizados para España y de las fuentes de los datos usados en su lugar |

| Pregunta | Valor acción | Comentario |
|---|--------------|--|
| Has particular attention been paid to identifying data for the important parameters in the model? | Sí | Los datos para los parámetros importantes del modelo parecen haber sido particularizados todo lo posible para España. Cuando no ha sido posible se justifica el uso de otros datos. Se ha realizado una calibración del modelo para adecuarlo a España en lo que respecta a la incidencia de las enfermedades asociadas al VPH. En general, los datos son extraídos de ensayos clínicos y estudios publicados. |
| Has the quality of the data been assessed appropriately? | Sí | Los datos empleados proceden de revisiones sistemáticas, informes relevantes, publicaciones académicas y la opinión de expertos. Para algunos datos ha sido necesaria la calibración del modelo. |
| Where expert opinion has been used, are the methods described and justified? | No | La opinión de expertos se usa para la particularización a España en la mortalidad asociada de los cánceres relacionados con el VPH y la asunción de la tasa de vacunación masculina. No se ofrecen detalles sobre los métodos empleados por los expertos. Los expertos consultados parecen ser solo dos. |
| D2. Data modelling | | |
| Is the data modelling methodology based on justifiable statistical and epidemiological techniques? | Sí | Algunos datos son introducidos directamente en el modelo. Otros son adaptaciones a España de datos de otros países que son justificadas en referencias bibliográficas en el Informe Técnico. Para otros datos la correspondencia se realiza en base a la opinión de expertos según el Informe Técnico. |
| D2a. Baseline data | | |
| Is the choice of baseline data described and justified? | Sí | La elección de la mayoría de los datos de referencia se describe y justifica adecuadamente. Sin embargo, en cuanto a la eficacia de la vacuna, la relación entre las fuentes y los datos no es tan clara como para la mayoría del resto de los parámetros del modelo. |
| Are transition probabilities calculated appropriately? | Sí | Se han determinado las probabilidades de padecer las diferentes enfermedades asociadas al VPH, de mortalidad, de eficacia, etc. |
| Has a half-cycle correction been applied to both cost and outcome? | NA | No es un modelo de Markov |
| If not, has this omission been justified? | NA | No es un modelo de Markov |
| D2b. Treatment effects | | |
| If relative treatment effects have been derived from trial data, have they been synthesized using appropriate techniques? | No | El grado de protección de la vacuna se extrae de ensayos clínicos, pero no se especifican las técnicas empleadas para su síntesis. |

| Pregunta | Valor acción | Comentario |
|--|--------------|--|
| Have the methods and assumptions used to extrapolate short-term results to final outcomes been documented and justified? | NA | |
| Have alternative assumptions been explored through sensitivity analysis? | Sí | En el estudio de sensibilidad se incluye la protección de la vacuna frente al cáncer de cabeza y cuello |
| Have assumptions regarding the continuing effect of treatment once treatment is complete been documented and justified? | NA | Se asume que la duración de la protección de la vacuna es para toda la vida del paciente, tras la aplicación de dos dosis. |
| Have alternative assumptions regarding the continuing effect of treatment been explored through sensitivity analysis? | NA | |
| D2c. Costs | | |
| Are the costs incorporated into the model justified? | Sí | Los costes incluidos en el modelo original se describen en el Suplemento 2 de Elbasha et al., 2007. Los costes particularizados para España se describen en De la Fuente et al., 2019 y en el Informe Técnico no publicado |
| Has the source for all costs been described? | Sí | Se describen las fuentes usadas, así como los costes para los que se han tenido que realizar suposiciones. |
| Have discount rates been described and justified given the target decision-marker? | Sí/No | La tasa de descuento se aplica a los costes y beneficios relacionadas con la salud. Esta tasa de descuento aplicada se describe, no se justifica, pero se ajusta a lo sugerido más recientemente en la literatura (Vallejo-Torres, García-Lorenzo, & Serrano-Aguilar, 2018). |
| D2d. Quality of life weights (utilities) | | |
| Are the utilities incorporated into the model appropriate? | Sí | Las utilidades empleadas corresponden a la población con enfermedades relacionadas con el VPH que están incluidas en el modelo y a población sin enfermedades relacionadas con el VPH, en función de su edad y género (Fichero adicional 1 de De la Fuente et al., 2019). Las primeras proceden de publicaciones y las segundas de cuestionarios 5Q-5D. En ausencia de datos españoles se usaron diversas fuentes de Reino Unido y Estados Unidos. |

| Pregunta | Valor acción | Comentario |
|--|--------------|---|
| Is the source for the utility weights referenced? | Sí | Según el Informe Técnico no publicado, para el cálculo de utilidades para los pacientes con cáncer se usa una ecuación ponderada de utilidades promedio y se referencian las fuentes de los valores empleados en dicha ecuación. |
| Are the methods of derivation for the utility weights justified? | Sí | Según el Informe Técnico no publicado, para el cálculo de utilidades para los pacientes con cáncer se usa una ecuación ponderada de utilidades promedio. |
| D3. Data incorporation | | |
| Have all data incorporated into the model been described and referenced in sufficient detail? | Sí | Los datos incorporados en el modelo son descritos y referenciados, tanto en De la Fuente et al., 2019, como en los ficheros adicionales. |
| Has the use of mutually inconsistent data been justified (i.e. are assumptions and choices appropriate)? | Sí | En lo que respecta al uso de datos que no son comparables: se asume que los datos de los hábitos sexuales en España y Reino Unido son comparables, así como los datos de supervivencia por grupo de edad y estado del cáncer. Se basan en la opinión de expertos para la estimación de la ratio de cobertura de vacunación para niños. Para los valores de utilidad en salud se han usado datos combinados de Reino Unido y Estados Unidos. Se calibra el modelo en lo que respecta a la incidencia de las enfermedades asociadas al VPH. |
| Is the process of the data incorporation transparent? | Sí | Las estimaciones puntuales y distribuciones empleadas se describen en el Suplemento de Elbasha et al., 2010. |
| If data have been incorporated as distribution, has the choice of distributions for each parameter been described and justified? | Sí | Las estimaciones puntuales y distribuciones empleadas se describen y justifican en el Suplemento de Elbasha et al., 2010. |
| If data have been incorporated as distributions, is it clear that second order uncertainty is reflected? | Sí | El Suplemento de Elbasha et al., 2010, indica el uso de Monte Carlo Latin hypercube sampling (LHS) para extraer información de incertidumbre y sensibilidad con una muestra relativamente pequeña. |
| D4. Assessment of uncertainty | | |
| Have the four principal types of uncertainty been addressed? | Sí | Ver más abajo |
| If not, has the omission of particular forms of uncertainty been justified? | NA | |
| D4a. Methodological | | |

| Pregunta | Valor acción | Comentario |
|--|--------------|---|
| Have methodological uncertainties been addressed by running alternative versions of the model with different methodological assumptions? | Sí | Se realiza una estimación del efecto de ratios de cobertura de vacunación, ratios de descuento, y costes, que son alternativos al del caso base. El modelo se ejecuta para la vacunación con tres tipos diferentes de vacuna. |
| D4b. Structural | | |
| Is there evidence that structural uncertainties have been addressed via sensitivity analysis? | Sí | Se incluye la evaluación de la protección de las vacunas frente al cáncer de cabeza y cuello. |
| D4c. Heterogeneity | | |
| Has heterogeneity been dealt with by running the model separately for different subgroups? | Sí | El modelo se ejecuta para la vacunación solo femenina y de género neutro. Además, el modelo se ejecuta para la vacunación con tres tipos diferentes de vacuna. |
| D4d. Parameter | | |
| Are the methods of assessment of parameter uncertainty appropriate? | No | Se realiza un análisis de sensibilidad determinístico ya que el modelo no permite un estudio de sensibilidad probabilístico. Pero este estudio es univariante y, además, no se muestran los resultados de algunos de los parámetros que indican haber testeado ni, en su defecto, hacen referencia a su importancia en cuanto a los resultados del coste-efectividad. |
| If data are incorporated as point estimates, are the ranges used for sensitivity analysis stated clearly and justified? | Sí/No | Sí se exponen, pero no se justifican. |
| CONSISTENCY | | |
| C1. Internal consistency | | |
| Is there evidence that the mathematical logic of the model has been tested thoroughly before use? | Sí | Elbasha et al., 2007, en su material suplementario, afirman que la validación de un modelo tan complejo no puede realizarse directamente. En su lugar plantean que el hecho de que todas las ecuaciones y entradas del modelo están disponibles permite una revisión independiente del mismo. Además, han realizado una serie de tests para depurar y establecer la exactitud técnica de los programas de Mathematica. Además, el modelo ha sido aplicado en diferentes estudios. |
| C2. External consistency | | |
| Are any counterintuitive results from the model explained and justified? | Sí | En lo que respecta a la calibración del modelo se explican y se justifican las diferencias (ver más abajo) y se indica que se produce una subestimación de los resultados (por lo que se subestima también el coste-efectividad). |

| Pregunta | Valoración | Comentario |
|---|------------|--|
| If the model has been calibrated against independent data, have any differences been explained and justified? | Sí | Las diferencias entre la calibración y los datos quedan reflejadas en tablas en el fichero adicional 1 del artículo de De la Fuente et al., 2019. De la Fuente et al., 2019, justifica dichas diferencias en base a que priorizaron los valores objetivo que tenían mayor impacto global en el coste-efectividad total y aquellos con la mejor calidad de los datos. |
| Have the results of the model been compared with those of previous models and any differences in results explained? | Sí | Los resultados del modelo se comparan con los tres estudios de coste-efectividad de la vacuna 9vHPV en Estados Unidos y otros estudios en Austria, Alemania, Italia y el Reino Unido, indicando que en todos ellos la vacunación de género neutro con la vacuna 9vHPV es coste-efectiva. |
| Valoración: Sí / No / NA | | |

Anexo 9. Parámetros del modelo del fabricante (MSD) adaptado a España

Parámetros publicados en el material suplementario del estudio de De la Fuente et al. (31).

| A1. Parameters of natural history of disease | | | |
|--|--------------|--------------|---------------------------|
| Parameters (References) | HPV16 | HPV18 | HPV31/33/42/52/58* |
| Fraction of persistent cervical HPV infections [1] | 0.25 | 0.075 | 0.075 |
| Clearance rate of cervical HPV infections [2] | | | |
| Male | 0.39550 | 0.37755 | 0.37755 |
| Female | 0.354 | 0.348 | 0.348 |
| Fraction of people seroconverting following a cervical HPV infection [3,4] | | | |
| Male | 0.6 | 0.6 | 0.6 |
| Female | 0.6 | 0.6 | 0.6 |
| Degree of protection against cervical HPV infections provided by natural immunity following seroconversion [1] | | | |
| Male | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| Female | 0.8 | 0.8 | 0.8 |
| Fraction of females transiently infected with HPV16 who progress to CIN over the course of one year [2] | | | |
| CIN 1 | 0.105 | 0.068 | 0.068 |
| CIN 2 | 0.045 | 0.055 | 0.055 |
| CIN 3 | 0.024 | 0.009 | 0.009 |
| Probability of transmitting anal HPV infection (Calibration) | | | |
| To males | 0.122 | 0.122 | 0.08 |
| To females | 0.037 | 0.037 | 0.078 |
| Probability of transmitting penile HPV infection (Calibration) | | | |
| To males | 0.0742 | 0.0742 | NA |
| To females | 0.0742 | 0.0742 | NA |
| Probability of transmitting head and neck HPV infection (Calibration) | | | |
| To males | 0.212 | 0.212 | NA |
| To females | 0.06 | 0.06 | NA |

* Natural history parameters not subject to calibration were assumed to be identical to those of HPV18.

CIN, cervical intraepithelial neoplasia; NA, not applicable.

| A2. Annual cancer-associated mortality by site, age, and stage | | | | |
|---|--------------------------|------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Cancer type | Age group (years) | Annual probability of death | | |
| | | Local Cervical Cancer | Regional Cervical Cancer | Distant Cervical Cancer |
| Cervical cancer | 15-44 | 0.0161 | 0.0511 | 0.1287 |
| | 45-54 | 0.0164 | 0.0520 | 0.1309 |
| | 55-64 | 0.0253 | 0.0804 | 0.2025 |
| | 65-74 | 0.0390 | 0.1239 | 0.3121 |
| | 75+ | 0.0837 | 0.2658 | 0.6694 |
| Vaginal cancer | 15-44 | 0.038 | 0.065 | 0.115 |
| | 45-54 | 0.040 | 0.069 | 0.123 |
| | 55-64 | 0.052 | 0.090 | 0.160 |
| | 65-74 | 0.084 | 0.145 | 0.259 |
| | 75+ | 0.132 | 0.228 | 0.406 |
| Vulvar cancer | 15-44 | 0.038 | 0.065 | 0.115 |
| | 45-54 | 0.040 | 0.069 | 0.123 |
| | 55-64 | 0.052 | 0.090 | 0.160 |
| | 65-74 | 0.084 | 0.145 | 0.259 |
| | 75+ | 0.132 | 0.228 | 0.406 |
| Anal cancer (Females) | 15-44 | 0.039 | 0.087 | 0.149 |
| | 45-54 | 0.038 | 0.084 | 0.144 |
| | 55-64 | 0.038 | 0.084 | 0.144 |
| | 65-74 | 0.051 | 0.112 | 0.193 |
| | 75+ | 0.096 | 0.213 | 0.366 |
| Anal cancer (Males) | 15-44 | 0.046 | 0.103 | 0.176 |
| | 45-54 | 0.040 | 0.090 | 0.154 |
| | 55-64 | 0.044 | 0.098 | 0.169 |
| | 65-74 | 0.057 | 0.126 | 0.217 |
| | 75+ | 0.101 | 0.224 | 0.385 |
| Penile cancer | 15-44 | 0.003 | 0.016 | 0.035 |
| | 45-54 | 0.014 | 0.065 | 0.143 |
| | 55-64 | 0.017 | 0.080 | 0.176 |
| | 65-74 | 0.020 | 0.095 | 0.209 |
| | 75+ | 0.039 | 0.186 | 0.410 |
| Head and neck cancer (Females) | 15-44 | 0.056 | 0.082 | 0.102 |
| | 45-54 | 0.080 | 0.116 | 0.145 |
| | 55-64 | 0.071 | 0.104 | 0.129 |
| | 65-74 | 0.088 | 0.128 | 0.160 |
| | 75+ | 0.142 | 0.206 | 0.257 |
| Head and neck cancer (Males) | 15-44 | 0.084 | 0.121 | 0.152 |
| | 45-54 | 0.129 | 0.187 | 0.234 |
| | 55-64 | 0.138 | 0.200 | 0.250 |
| | 65-74 | 0.156 | 0.226 | 0.282 |
| | 75+ | 0.183 | 0.265 | 0.332 |

A3. Utilities in population with HPV-related diseases

| Condition | Gender | Utility |
|--|--------------|---------|
| CIN 1/2/3, VaIN 2/3, CIS* | Female | 0.822 |
| Local cervical/vaginal/vulvar cancer and cervical/vaginal/vulvar cancer survivor * | Female | 0.822 |
| Regional cervical/vaginal/vulvar cancer * | Female | 0.732 |
| Distant cervical/vaginal/vulvar cancer* | Female | 0.542 |
| Local anal cancer, anal cancer survivor * | Female, Male | 0.645 |
| Regional anal cancer * | Female, Male | 0.555 |
| Distant anal cancer * | Female, Male | 0.365 |
| Local penile cancer, penile cancer survivor * | Male | 0.751 |
| Regional penile cancer * | Male | 0.661 |
| Distant penile cancer * | Male | 0.471 |
| Local head and neck cancer and cancer survivor * | Female, Male | 0.756 |
| Regional head and neck cancer * | Female, Male | 0.666 |
| Distant head and neck cancer * | Female, Male | 0.476 |
| Genital warts [1] | Female, Male | 0.900 |
| RRP [2] | Female, Male | 0.760 |

Source: *calculated based on Sullivan et al. (2011), Dominiak-Felden et al. (2013), and Chadha et al. (2010).

CIN, cervical intraepithelial neoplasia; CIS, carcinoma in situ; HPV, human papillomavirus; RRP, recurrent respiratory papillomatosis; VaIN, vaginal intraepithelial neoplasia

A4. Health utility values by age and gender for individuals without HPV disease (country general population)

| Age group (years) | Value males (number) | Value females (number) | Reference(s) |
|-------------------|----------------------|------------------------|--------------|
| <1 | 0.968 | 0.968 | EQ-5D |
| 1-8 | 0.968 | 0.968 | |
| 9-10 | 0.968 | 0.968 | |
| 11-12 | 0.968 | 0.968 | |
| 13-14 | 0.968 | 0.968 | |
| 15-17 | 0.968 | 0.968 | |
| 18 | 0.968 | 0.968 | |
| 19 | 0.968 | 0.968 | |
| 20-24 | 0.968 | 0.968 | |
| 25-26 | 0.963 | 0.963 | |
| 27-29 | 0.963 | 0.963 | |
| 30-34 | 0.963 | 0.963 | |
| 35-39 | 0.939 | 0.939 | |

A4. Health utility values by age and gender for individuals without HPV disease (country general population)

| Age group (years) | Value males (number) | Value females (number) | Reference(s) |
|-------------------|----------------------|------------------------|--------------|
| 40-44 | 0.939 | 0.939 | |
| 45-49 | 0.911 | 0.911 | |
| 50-54 | 0.911 | 0.911 | |
| 55-59 | 0.884 | 0.884 | |
| 60-64 | 0.884 | 0.884 | |
| 65-69 | 0.87 | 0.87 | |
| 70-74 | 0.87 | 0.87 | |
| 75-79 | 0.773 | 0.773 | |
| 80-84 | 0.773 | 0.773 | |
| >85 | 0.773 | 0.773 | |

A5. Comparison of overall incidence (per 100,000) between target and calibration

| | 4VHPV | | 9VHPV | |
|----------------------|--------|-------------|--------|-------------|
| | TARGET | CALIBRATION | TARGET | CALIBRATION |
| Females | | | | |
| Cervical cancer | 6.26 | 6.26 | 7.65 | 7.64 |
| CIN 1 | 63.71 | 9.89 | 128.75 | 13.14 |
| CIN 2/3 | 62.50 | 32.25 | 113.05 | 39.86 |
| Vaginal cancer | 0.15 | 0.08 | 0.18 | 0.08 |
| Vulvar cancer | 0.16 | 0.11 | 0.18 | 0.11 |
| Anal cancer | 0.26 | 0.27 | 0.27 | 0.28 |
| Head and neck cancer | 0.60 | 0.63 | 0.60 | 0.63 |
| Genital warts | 89.63 | 91.30 | 89.63 | 91.30 |
| Males | | | | |
| Penile cancer | 0.37 | 0.37 | 0.37 | 0.37 |
| Anal cancer | 0.46 | 0.44 | 0.47 | 0.45 |
| Head and neck cancer | 3.60 | 3.54 | 3.60 | 3.54 |
| Genital warts | 122.92 | 120.71 | 122.92 | 120.71 |

| A6. Comparison of overall mortality between target and calibration | | | | |
|---|---------------|--------------------|---------------|--------------------|
| | 4vHPV | | 9vHPV | |
| | TARGET | CALIBRATION | TARGET | CALIBRATION |
| Female | | | | |
| Cervical cancer | 1.43 | 1.43 | 1.75 | 1.75 |
| Vaginal cancer | 0.10 | 0.02 | 0.05 | 0.02 |
| Vulvar cancer | 0.64 | 0.03 | 0.10 | 0.03 |
| Anal cancer | 0.08 | 0.08 | 0.08 | 0.09 |
| Head and neck cancer | 0.24 | 0.24 | 0.24 | 0.24 |
| Male | | | | |
| Penile cancer | 0.12 | 0.12 | 0.12 | 0.12 |
| Anal cancer | 0.14 | 0.14 | 0.15 | 0.14 |
| Head and neck cancer | 1.56 | 1.52 | 1.56 | 1.52 |

Anexo 10. Características de los estudios sobre aspectos organizativos, éticos, sociales, legales o relacionados con los pacientes

| Características de los estudios sobre aspectos organizativos, éticos, sociales, legales o relacionados con los pacientes | | | | | | |
|--|---|--------------------|--------------------------------------|--|---|-------------|
| 1er autor, año | Objetivo | Diseño | Población | Principales hallazgos | Limitaciones metodológicas de los estudios | Instrumento |
| Abrahamowitz, 2017 | Presentar el punto de vista de diferentes especialidades médicas sobre el beneficio potencial de extender la vacunación a los niños. | Revisión narrativa | Ginecólogos, pediatras, proctólogos. | Ofreciendo a los hombres una forma de prevenir la enfermedad contra la que no tienen protección, la vacunación universal puede tener en cuenta las cuestiones éticas de la prevención. La inclusión de varones en un programa de vacunación podría mejorar la aceptación pública, mejorando la cobertura de la vacuna. Limitar la vacunación a mujeres podría aumentar la estigmatización y la carga psicológica de las mujeres. | No se ha realizado una búsqueda sistemática ni se recogen las características de los estudios de manera profusa. No da detalles sobre la calidad de los estudios ni sobre el análisis realizado. Los autores declaran conflicto de intereses. | N/A |
| Brotherton 2016 | Examinar los aspectos en consideración para ampliar la monitorización de la extensión a varones de programas nacionales o subnacionales de vacunación | Revisión narrativa | Varones | Es necesario ampliar la monitorización incluyendo los posibles impactos del VPH en varones. | Algunos de los autores presentan conflictos de interés. | N/A |
| Daley, 2017 | Describir el proceso erróneo que ha llevado a la identificación del VPH como enfermedad específica de mujeres. | Revisión narrativa | N/A | El VPH se ha "feminizado", con las siguientes consecuencias para las mujeres: refuerza la creencia de que las mujeres son responsables exclusivas de la salud sexual y reproductiva en parejas heterosexuales. Las consecuencias para los hombres son: no poder recibir el beneficio de la vacuna y continuar una retórica sexista del VPH. Hay una limitación inherente a la idea de inmunidad de grupo, ya que | No se ha realizado una búsqueda sistemática ni se recogen las características de los estudios de manera profusa. No da detalles sobre la calidad de los estudios ni sobre el análisis realizado. Algunos autores presentan | N/A |

Características de los estudios sobre aspectos organizativos, éticos, sociales, legales o relacionados con los pacientes

| 1er autor, año | Objetivo | Diseño | Población | Principales hallazgos | Limitaciones metodológicas de los estudios | Instrumento |
|---------------------|---|-------------------------------------|---|--|---|-------------|
| | | | | se basa en una visión heteronormativa. | conflictos de intereses. | |
| Georgousakis, 2012 | Discutir las diferentes consideraciones relacionadas con la introducción de la vacunación contra el VPH en la población de niños en Australia. | Revisión narrativa | Chicos en Australia | La importancia de la aceptabilidad de la vacuna va a estar ligada al conocimiento que tengan los jóvenes, sus padres y los profesionales sanitarios. Si se introduce el programa de vacunación de chicos, necesitarán implementarse estrategias educativas y de comunicación dirigidas a la población. | No se ha realizado una búsqueda sistemática ni se recogen las características de los estudios de manera profusa. No da detalles sobre la calidad de los estudios ni sobre el análisis realizado. Algunos autores presentan conflicto de intereses. | N/A |
| Lacombe-Duncan 2018 | Comprender la aceptabilidad y toma de decisiones de los niños y sus padres con respecto a la vacuna del VPH | Revisión sistemática Metaetnografía | Niños varones menores de 18 años y sus padres | Los padres tienen, en general, una predisposición positiva a vacunar a sus hijos varones. El conocimiento sobre la vacuna es limitado. Existe cierta desconfianza sobre la vacuna ligada a mensajes contradictorios de los medios de comunicación. | No se encontraron limitaciones metodológicas relevantes. | N/A |
| Law, 2017 | Reflexionar sobre el binarismo de género incorporado en las políticas de vacunación sólo de chicas y producido a través de estudios epidemiológicos que atienden de manera diferente a las mujeres, reforzando las prácticas de exclusión que dejan fuera a aquellos que forman su identidad de | Revisión narrativa | N/A | No es equitativo financiar programas de vacunación sólo a chicas, ya que excluye a otros miembros de la población que pueden beneficiarse de la protección contra el VPH. La vacunación sólo de chicas amplía la desventaja de las familias con menos recursos. Desde un enfoque deontológico, la vacunación debería estar financiada para todos los individuos porque es un bien en sí mismo. Desde un enfoque utilitarista, habría que sopesar el bien general con el mal resultado de una acción. | No se ha realizado una búsqueda sistemática ni se recogen las características de los estudios de manera profusa. No da detalles sobre la calidad de los estudios ni sobre el análisis realizado. No se realiza declaración sobre conflictos de interés. | N/A |

Características de los estudios sobre aspectos organizativos, éticos, sociales, legales o relacionados con los pacientes

| 1er autor, año | Objetivo | Diseño | Población | Principales hallazgos | Limitaciones metodológicas de los estudios | Instrumento |
|-------------------|--|---------------------|--|---|--|-------------|
| | género a través del spectrum. | | | | | |
| Luyten, 2014 | Abordar la discusión sobre si incluir o no a los varones en un programa de vacunación contra VPH desde una perspectiva ética. | Argumentación ética | Población susceptible de vacunación contra el VPH. | Los argumentos a favor de la vacunación de chicos se basan en: no estigmatización, no discriminación y justicia. Sostienen además que los chicos deben vacunarse por solidaridad intergénero y en términos de no-maleficencia. | Las propias del diseño. No se realiza declaración sobre conflictos de interés. | N/A |
| Malmqvist, 2010 | Examinar los aspectos éticos de las estrategias de vacunación contra el VPH. | Argumentación ética | Población susceptible de vacunación contra el VPH. | Razones a favor de la vacunación general, voluntaria de ambos sexos: efectividad y justicia. Razones en contra: coste-efectividad, consentimiento informado y efectos sobre el cribado y comportamiento sexual. | Las propias del diseño. Los autores declaran conflicto de intereses. | N/A |
| Malmqvist, 2012 | Cuestionar la suposición de que las decisiones sobre la política de vacunación contra VPH deben basarse únicamente en el balance coste-efectividad. Hay aspectos importantes de la justicia social que también deben ser considerados. | Argumentación ética | Población susceptible de vacunación contra el VPH. | Hay aspectos importantes de la justicia social que también deben ser considerados. Dado que algunas personas seguirán siendo susceptibles al VPH al no poder vacunarse, al aumentar la cobertura de vacunación se les beneficia indirectamente por la inmunidad de grupo. Los programas de vacunación que se centran sólo en proteger a un grupo (mujeres) pueden incrementar el riesgo de los que no están incluidos en el programa. | Las propias del diseño. Los autores declaran conflicto de intereses. | N/A |
| Melo-Martín, 2011 | En el caso de las vacunas contra VPH, examinar cómo se habrían aplicado tres recomendaciones feministas. | Revisión narrativa | N/A | Introducir una perspectiva de género tiene una serie de beneficios sociales, que llevan a la conclusión de que debería incluirse a los varones en la vacunación: a) porque juegan un papel importante en la transmisión de la enfermedad, b) se beneficiarían de la vacuna | No se ha realizado una búsqueda sistemática ni se recogen las características de los estudios de manera profusa. No da detalles sobre la | N/A |

Características de los estudios sobre aspectos organizativos, éticos, sociales, legales o relacionados con los pacientes

| 1er autor, año | Objetivo | Diseño | Población | Principales hallazgos | Limitaciones metodológicas de los estudios | Instrumento |
|----------------------|---|--|--|--|---|-------------|
| | | | | porque el VPH se asocia a muchos cánceres de los que son susceptibles. La responsabilidad por la salud sexual y reproductiva debe ser compartida por ambos sexos. | calidad de los estudios ni sobre el análisis realizado. Los autores presentan conflicto de intereses. | |
| Navarro-Illana, 2014 | Analizar cuáles son los principales problemas éticos que la vacunación universal de niñas contra la infección por VPH | Revisión narrativa | Población femenina susceptible de vacunación contra VPH. | En lo que se refiere exclusivamente a la vacunación masculina, señalan que podría reforzar la inmunidad colectiva, con lo que se protegería aún más a las mujeres del cáncer cervical. En cuanto al beneficio en hombres sólo concluye que hacen falta más estudios. | No se ha realizado una búsqueda sistemática ni se recogen las características de los estudios de manera profusa. No da detalles sobre la calidad de los estudios ni sobre el análisis realizado. Los autores declaran conflicto de intereses. | N/ |
| Newman 2018 | Examinar los factores asociados a que los padres pongan la vacuna del VPH a sus hijos. | Revisión sistemática | Padres con hijos menores de 18 años | Las cifras de vacunación de VPH son subóptimas y son dos veces menores en los chicos que en las chicas. | La selección no se realizó por pares. No se valoró el sesgo de publicación. | AMSTAR |
| Portela-Alonso, 2012 | Conocer la información y la percepción del riesgo del VPH e identificar cuáles han sido sus fuentes de información, varios meses después de las dos supuestas reacciones adversas ocurridas en la Comunidad Valenciana en | Estudio analítico transversal mediante encuesta autoguiada | Cohorte de adolescentes nacidos en 1996 | El conocimiento sobre la vacuna del VPH es significativamente mayor en adolescentes mujeres que en hombres. Después de la alarma social producida en 2009 con la vacuna del VPH la actitud favorable hacia la vacunación era mayor en varones que en mujeres. | El muestreo es de conveniencia en 5 centros educativos. No se realiza declaración sobre conflictos de interés. | N/A |

Características de los estudios sobre aspectos organizativos, éticos, sociales, legales o relacionados con los pacientes

| 1er autor, año | Objetivo | Diseño | Población | Principales hallazgos | Limitaciones metodológicas de los estudios | Instrumento |
|----------------|---|----------------------|--|---|---|-------------|
| | febrero de 2009. | | | | | |
| Prue, 2017 | Rebatir el argumento que se ha dado en muchos países de que los varones serán protegidos por la inmunidad de grupo, y que los HSH se beneficiarán de un programa de vacunación dirigida. | Revisión narrativa | Población susceptible de vacunación contra VPH. | Una estrategia de vacunación sólo para mujeres hace que varias poblaciones masculinas sean vulnerables a la infección por VPH. El enfoque de vacunación dirigida hacia grupos de mayor riesgo (HSH) intenta equilibrar la protección con el costo, protegiendo a una población de alto riesgo y evitando el costo de un programa de vacunación universal. Este enfoque puede tener una eficacia limitada, ya que la vacuna contra el VPH es más efectiva cuando se administra a una edad más temprana (9 a 15 años), antes de la exposición al VPH. | No se ha realizado una búsqueda sistemática ni se recogen las características de los estudios de manera profusa. No da detalles sobre la calidad de los estudios ni sobre el análisis realizado. Algunos autores declaran conflicto de intereses. | N/A |
| Prue 2016 | Determinar el conocimiento y la aceptación de VPH y su vacunación en adolescentes varones en el mundo | Revisión sistemática | Adolescentes varones | El rango de disposición a ser vacunado en Europa (en países que no tenían programa nacional de vacunación) estaba entre 40 y el 75 % de los niños y adolescentes varones entrevistados. La aceptabilidad queda reducida por la falta de conocimiento tanto de la existencia como de los objetivos y beneficios de la vacuna del VPH para los niños. | La selección no se realizó por pares. No se valoró el sesgo de publicación. | AMSTAR |
| Rae, 2011 | Mostrar cómo la evaluación ética sistemática de las intervenciones de salud pública pueden revelar problemas de importancia moral. Utilizan para ello el programa de vacunación contra VPH del gobierno australiano (vacunación | Argumentación ética | Población susceptible de vacunación contra VPH en Australia. | Las condiciones de la necesidad y la justificación pública no pueden cumplirse de manera demostrable, y quedan muchas preguntas sobre la efectividad. Con respecto a la proporcionalidad, la aparente falta de atención a la equidad de género y los problemas de justicia social son preocupantes, ya que perpetúa estereotipos discriminatorios de roles de género. Al reforzar la idea de que las ITS son un "problema de las mujeres", les permite a los varones asumir menos responsabilidad por su comportamiento, a pesar de | Las propias del diseño. No se realiza declaración sobre conflictos de interés. | N/A |

Características de los estudios sobre aspectos organizativos, éticos, sociales, legales o relacionados con los pacientes

| 1er autor, año | Objetivo | Diseño | Población | Principales hallazgos | Limitaciones metodológicas de los estudios | Instrumento |
|----------------|---|----------------------|---|--|---|-------------|
| | sólo de chicas). | | | que su comportamiento sexual. | | |
| Radisc 2017 | Identificar los factores asociados a la aceptabilidad de la vacuna del VPH en padres y adolescentes varones | Revisión sistemática | Padres y adolescentes varones | Los padres tienen, en general, una predisposición positiva a vacunar a sus hijos varones. La recomendación por profesionales sanitarios o Ministerio de Salud tenían una asociación menor positiva con la intención de vacunar. El aumento de conocimiento está asociado a mayor aceptabilidad. Las preocupaciones sobre los efectos secundarios y la seguridad de la vacuna son una barrera para la vacunación | No se informa de si la selección se realizó por pares. No se valoró el sesgo de publicación. | AMSTAR |
| Shani, 2016 | Analizar los problemas éticos de inequidad a los que da lugar el retraso en la inclusión de varones en el programa de vacunación en Canadá | Revisión narrativa | Población masculina susceptible de vacunación contra VPH. | La asunción de que la inmunización de las chicas inmunizará indirectamente a los chicos se basa en la falsa premisa de que el contacto sexual sólo ocurre entre mujeres y hombres y sólo dentro del país. Todo ello genera problemas de equidad. Las desigualdades de acceso por grupos poblacionales no pueden ser contabilizadas. La falta de conocimientos sobre la infección en los grupos excluidos socialmente es mayor. Ha habido falta de conciencia entre los profesionales sanitarios, ya que los padres de niños reciben menos información que los padres de niñas sobre la vacunación. | No se ha realizado una búsqueda sistemática ni se recogen las características de los estudios de manera profusa. No da detalles sobre la calidad de los estudios ni sobre el análisis realizado. No se realiza declaración sobre conflictos de interés. | N/A |
| Thompson, 2010 | Explorar las condiciones que dieron lugar a la adopción de la vacuna Gardasil para las mujeres, habiendo indicaciones que instaban a la inclusión de los varones. | Revisión narrativa | N/A | Desde una perspectiva feminista, se cuestiona el estigma que existe en la salud reproductiva, donde la carga de la responsabilidad en el discurso social recae sobre las mujeres, sin implicar a los hombres de la misma manera. La salud sexual y reproductiva de los hombres queda mínimamente atendida. | No se ha realizado una búsqueda sistemática ni se recogen las características de los estudios de manera profusa. No da detalles sobre la calidad de los estudios ni sobre el análisis realizado. No se realiza | N/A |

Características de los estudios sobre aspectos organizativos, éticos, sociales, legales o relacionados con los pacientes

| 1er autor, año | Objetivo | Diseño | Población | Principales hallazgos | Limitaciones metodológicas de los estudios | Instrumento |
|----------------|--|--------------------|---|---|--|-------------|
| | | | | | declaración sobre conflictos de interés. | |
| White, 2014 | Revisar la literatura para que los urólogos pediátricos y de adultos puedan conocer los problemas relacionados con la vacunación contra el VPH para asesorar más eficazmente a los pacientes y padres sobre los riesgos, beneficios y problemas de salud pública relacionados con la vacunación contra el VPH. | Revisión narrativa | Población susceptible de vacunación contra VPH. | Los problemas más importantes que influyen en el éxito de estos programas son los componentes educativos que aconsejan a los pacientes y padres sobre el inicio de la actividad sexual, así como el conocimiento de las graves consecuencias para la salud de la infección por VPH. Las barreras que encuentran médicos y padres para la vacunación son diferentes. Mientras que los médicos citan preocupaciones financieras y de actitudes de los padres, para la mayoría de los padres la necesidad de más información sobre la vacuna es el principal problema. | No se ha realizado una búsqueda sistemática ni se recogen las características de los estudios de manera profusa. No da detalles sobre la calidad de los estudios ni sobre el análisis realizado. | N/A |

Siglas: No aplica (N/A); Virus del Papiloma Humano (VPH), Hombres que tienen sexo con hombres (HSH)

Anexo 11. Limitaciones metodológicas de las revisiones sistemáticas sobre aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes

Instrumento AMSTAR

| PREGUNTAS | Newman 2018 | Prue 2016 | Radisic 2017 |
|--|--------------|--------------|--|
| 1. ¿El diseño se proporcionó a priori? | Sí | Sí | Sí |
| 2. ¿La selección de estudios y extracción de datos se realizó por pares? | No informado | No | No informado |
| 3. ¿Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva? | Sí | Si | Sí |
| 4. ¿El tipo de publicación (por ej.: literatura gris) se empleó como un criterio de inclusión? | No informado | Si | Sí |
| 5. ¿Se proporcionó un listado de estudios (incluidos y excluidos)? | Sí | Sí | Sí |
| 6. ¿Se proporcionaron las características de los estudios incluidos? | Sí | Sí | Sí |
| 7. ¿Se evaluó y documentó la calidad de la evidencia de los estudios incluidos? | Sí | Si | Sí |
| 8. ¿Se empleó de manera adecuada la calidad de la evidencia de los estudios incluidos en la formulación de conclusiones? | Sí | Si | No se utilizó |
| 9. ¿Se emplearon métodos adecuados para la análisis agregado de los hallazgos de los estudios? | Sí | Sí | Sí |
| 10. ¿Se valoró la probabilidad de sesgo de publicación? | No informado | No informado | No |
| 11. ¿Se declaró la existencia de conflicto de interés? | No | No informado | No se ha podido acceder a la declaración |

