

El cost d'oportunitat de la vacunació massiva del VPH: “Just do it” versus “What’s the hurry?”

■ JAUME PUIG-JUNOY

Professor titular del Departament d'Economia i Empresa de la Universitat Pompeu Fabra i investigador del Centre de Recerca en Economia i Salut

Després d'escoltar les excel·lents presentacions prèvies i d'haver-me submergit una mica en la literatura d'aquest àmbit, voldria dir que aquest és un tema realment molt complex; també he llegit molts treballs del grup d'investigadors Sanjosé, Bosch i Castellsagué i, com més llegeixo, més complex ho trobo, de debò.

Em referiré a una qüestió que ha esmentat en Miquel Porta. Ell ha parlat d'allò que és més rellevant, sobre el fet que el que va primer és l'eficàcia i, sobretot, l'efectivitat. Per sort per als economistes de la salut, la majoria de vegades amb això ja n'hi ha prou per poder ajudar a prendre decisions. El cost és un factor que ve després de saber quina és l'eficàcia i l'efectivitat.

Tot seguit provaré de donar quatre idees com a visió general del tema. En primer lloc, el context. En aquest cas estem parlant d'una vacuna, però pensem que, en general, el procés de presa de decisions polítiques en aquest país pel que fa a cobertura, finançament públic i preu de medicaments és poc deliberatiu. De democràcia deliberativa, en té ben poc. Es prenen decisions sobre les quals, la majoria de vegades, gairebé ningú no se sent amb l'obligació de donar raons ni explicacions. És un procés força discrecional. El cas d'aquesta vacuna n'és un bon exemple, però jo us diria que hi ha molts altres fàrmacs o simplement modificacions de la forma de presentació d'un fàrmac que ens estan costant

tants diners com aquesta vacuna, i que s'escapen absolutament de la discussió pública i del contrast de les decisions amb el coneixement disponible. Així doncs, benvinguda sigui la discussió gràcies a aquesta vacuna, però no posem tot l'èmfasi només en ella.

Personalment, crec que el procés de presa de decisions ha estat influït per una decisió o un conjunt de decisions que, en general, no tenen necessitat de ser transparents i per a un mercat en competència política. És com si jo ara ofereixo 400 euros a cada ciutadà el 2010 i immediatament el meu competidor diu “doncs jo, ara, en donaré 450 el 2008”, i no em plantejo ni el cost d'oportunitat d'aquesta mesura ni si hi ha altres maneres més eficients i equitatives de repartir 400 euros a tothom com podria ser, per exemple, indexar per la inflació, els paràmetres de l'impost sobre la renda, etc. Així, seguint aquesta manera de fer, hi ha algunes comunitats autònomes que, abans que es prenguéss cap decisió, abans que se sabés fins i tot el preu de la vacuna, ja van dir: “Nosaltres finançarem aquesta vacuna per a totes les nenes d'un determinat tram d'edat”.

Naturalment, el pas següent ha estat l'acord del Consell Interterritorial, com tots sabeu per unanimitat, pel qual s'acorda el finançament públic de la vacuna. Ja sabeu que al Consell Interterritorial justament no hi ha unanimitat en tots els temes i, precisament, en aquest ningú no va voler discrepar.

**VALORACIÓ DEL RISC I PRIORITZACIÓ EN POLÍTIQUES DE SALUT PÚBLICA:
A PROPÒSIT DE LA PERTINÈNCIA DE LA VACUNA DEL PAPIL·LOMAVIRUS HUMÀ**

Es va votar per unanimitat. Quan la vacuna arriba a la farmàcia, el ministre recomana als pares que s'esperin, que al cap de poc temps la seva Comunitat ho finançarà i, mentre tant, jo diria que fins i tot hi deu haver alguns mecanismes de publicitat gairebé directa als pares.

A Espanya no s'ha adoptat de manera explícita el criteri de la relació cost-efectivitat per al finançament públic de noves prestacions sanitàries, ja que som dels països amb un ús i una acceptació relativament baixos d'aquest criteri, però de tota manera, en la decisió sobre aquesta vacuna del papil·loma humà no ens hem diferenciat gaire d'allò que han fet els països que fan més ús en la seva presa de decisions de la relació cost-efectivitat. De fet, hi ha poques dades disponibles sobre la vacuna, però segons el preu de venda del laboratori i fent servir les xifres conegudes, sobretot les que ha donat a conèixer darrerament la pròpia Direcció General de Salut Pública, a Catalunya el cost de la vacuna es pot aproximar al 6% de la despesa en salut pública.

En segon lloc, quan des de l'economia de la salut parlem de cost d'oportunitat, no parlem del cost que mesuren comptables i administradors, sinó que parlem sobretot d'anys de vida o, preferiblement, d'anys de vida ajustats per qualitat. És a dir, el que realment ens interessa saber és què ens costarà això en termes del benefici sanitari a què renunciem. Ja sabem que hi ha maneres o estratègies alternatives de guanyar anys de vida ajustats per qualitat que tenen un rendiment per euro invertit molt diferent. Fins i tot en cribratge de càncer cervical hi ha maneres molt diferents de gastar els diners i d'obtenir anys de vida ajustats per qualitat. Podem gastar des de 7.000 euros per guanyar un any

de vida amb prevenció de càncer cervical fins a 1,8 milions de dòlars.

Espanya no està precisament en els primers llocs en el cribratge de casos de càncer de coll d'úter. És probable que les dones que són objecte de cribratge tinguin un biaix, i que actualment no siguin representatives del conjunt de la població, sinó que representin una població de la mitjana cap amunt en termes socials. D'altra banda, hi ha una evidència internacional molt àmplia sobre el fet que el nombre i la incidència de casos i el nombre d'anys de vida perduts tenen una relació directa amb la cobertura dels programes de cribratge.

En tercer lloc, vull fer una observació sobre els resultats, l'eficàcia de la vacuna, abans d'entrar directament en la seva relació cost-efectivitat: és a dir, allò que se sap de l'evidència científica de la vacuna. Faré servir només dos articles de revisió publicats recentment en la literatura internacional. Hi ha una revisió sistemàtica, pràcticament una metanàlisi, dels assaigs clínics fets de les vacunes del papil·loma humà que s'han publicat sobre l'efectivitat d'ambdues vacunes amb bona qualitat metodològica (Rambout et al. 2007 *CMAJ*). La variable principal, com ja s'ha explicat en presentacions prèvies, són les lesions de grau 2 i de grau 3. Com a variables secundàries, tenim la infecció persistent i les lesions de grau 1. L'horitzó temporal més llarg que hi ha actualment és de 47,7 mesos.

Per tant, és un fet que, pel que fa a la incidència del càncer de coll de l'úter i la mortalitat, de moment no podem demostrar res pel llarg període de latència que hi ha entre la infecció i les lesions i entre les lesions i el càncer. Per tant, totes les avaluacions d'impacte quant a incidència del càn-

■ **TAULA 1.** El càncer de coll d'úter es dona a pesar dels programes de cribratge establerts. Exemple d'Europa.

País	Recomanació		% de cribratge habitual	Càncer cervical Mortalitat/100.000 ³	Càncer cervical Incidència/100.000 ³
	Interval d'edat (anys)	Interval (anys)			
Finlàndia ¹	30-60	5	93	3,0	6,2
Anglaterra ¹	25-64	3-5	83	5,1	10,5
Suècia ¹	23-60	3	83	5,6	10,9
Bèlgica ²	25-64	3	78	6,2	12,8
Països Baixos ¹	30-60	5	77	3,8	9,4
Dinamarca ¹	23-59	3	75	8,6	16,3
França ¹	25-65	3	69	5,4	13,6
Itàlia ¹	25-64	3	53-74	4,0	11,6
Alemanya ¹	20-85	1	50	7,1	14,7
Espanya ²	25-65	3	27	3,6	10,3

1. Anttila, A.; Ronco, G.; Clifford, G. et al. *Br J Cancer*. 2004;91:935-941.

2. Van Ballegooijen, M.; van den Akker-van Marle, E.; Patrick, J. et al. *Eur J Cancer*. 2000;36:2177-2188

3. Ferlay, J.; Bray, F.; Pisan, P.; Parkin, DM. Lió, França: IARC Press; 2004.



cer, quant a anys de vida o morts, i quant a costos s'han de basar en models epidemiològics força complexos i que tenen un conjunt de factors i de paràmetres amb una incertesa important. A partir d'aquesta metanàlisi, si ens mirem els resultats en termes de la intenció de tractar i no pas per protocol, tots els resultats són força favorables per a la vacuna, sense cap mena de dubte.

Si per a la vacuna agafem sobretot l'indicador de les lesions de grau 2 i de grau 3, la probabilitat que els vacunats pateixin una lesió d'aquest tipus se situa entre el 0,43 i el 0,63 en comparació amb l'absència de vacunació, tenint en compte una probabilitat del 80%. Es tracta d'un interval ampli. Simplement, aquesta és una lectura més rigorosa dels resultats que no pas les afirmacions del tipus que la nostra vacuna és un 100% eficaç.

Ara suggereixo que ens fixem en el nombre de persones que cal vacunar per prevenir un cas de càncer, cosa que jo considero una mesura prèvia a parlar del cost d'oportunitat. Hi ha un altre treball publicat recentment que presenta els resultats d'un model de simulació per al Canadà i que es basa a vacunar nenes de 12 anys, amb diverses hipòtesis sobre la durada de l'efecte protector i on trobem un rang de variació important en el nombre de persones que cal vacunar, que és força sensible a diversos factors. En primer lloc, és sensible a l'edat de vacunació, òbviament. Però, sobretot, la variable clau és l'eficàcia del cribratge preexistent. Si fem una comparació amb el sistema de cribratge del Canadà, veiem que aquest pot ser força variable per a cada país, i que a més depèn de la prevalença del serotip a cada país i, entre d'altres coses, de com funciona aquest programa de cribratge. Però, en definitiva, si la vacuna no té una durada de tota la vida, la conclusió rellevant d'aquest estudi és que, amb les dades del model canadenc, no es prevenen casos.

En tot cas, quan intentem passar de la mesura de les lesions com a variable representativa de l'eficàcia, que és allò més cert i allò que hem mesurat amb els assaigs a curt termini, a mesures més relacionades amb la incidència i amb la mortalitat, observem que el grau d'incertesa sobre els resultats és molt elevat, com ho indica el fet que els intervals de confiança per a les variables de mesura de l'eficàcia es fan molt amplis.

En darrer lloc, acabem amb el concepte de cost-efectivitat pròpiament dit. Pensem que el propi mètode de l'avaluació econòmica introdueix alguna incertesa en els resultats, però hem de tenir present que la qualitat de l'out-

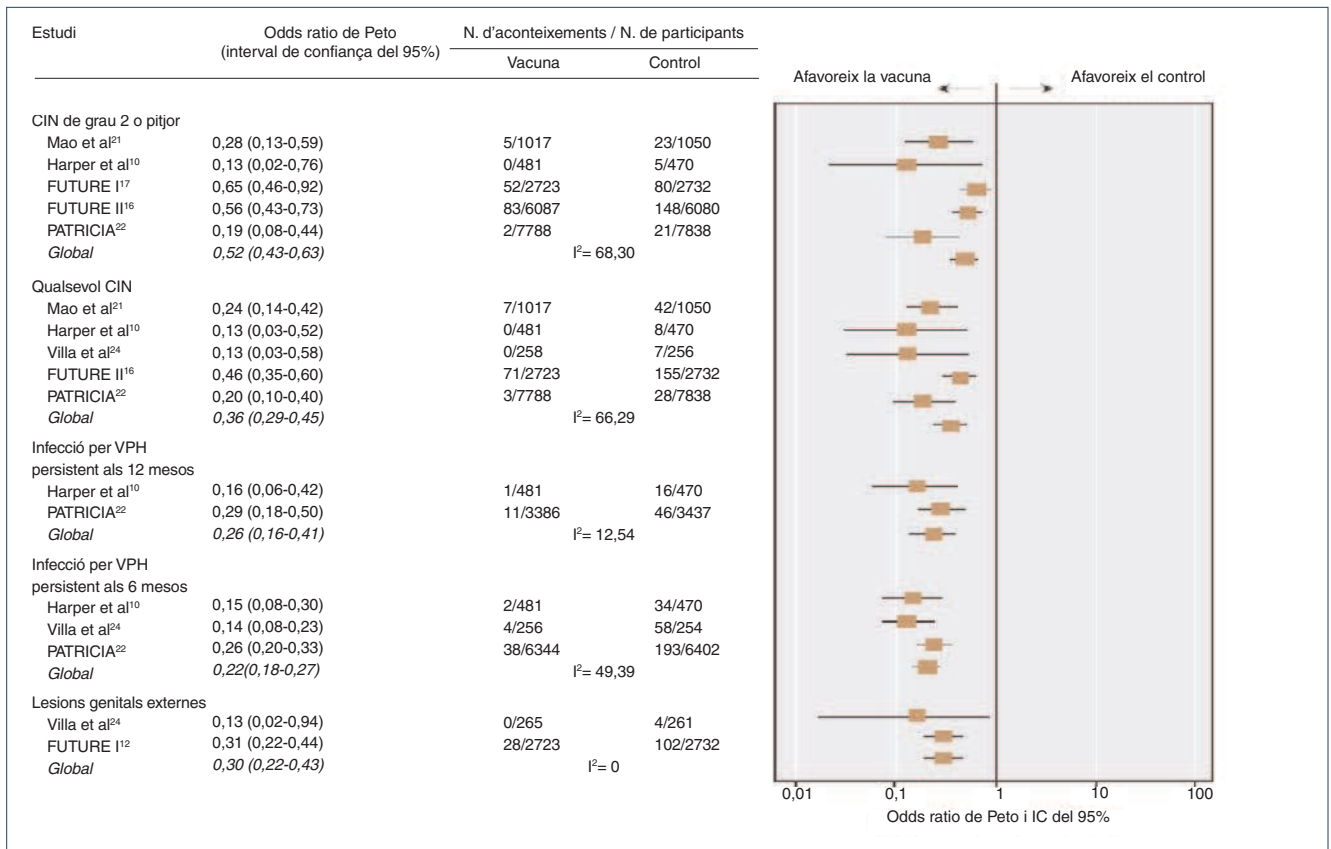
put que sortirà d'una avaluació de la relació cost-efectivitat dependrà sempre de manera crucial de la qualitat dels inputs d'informació previs. Aquí, els inputs d'informació previs, més enllà del resultat dels assaigs clínics, que és allò més cert, dependran també i sobretot dels models de simulació, els models matemàtics que cal utilitzar per fer les projeccions, els qual són complexos i introdueixen molta incertesa. Aquest fet no és culpa de l'avaluació econòmica, sinó una qüestió bàsicament relacionada amb la informació epidemiològica. La clau de les variacions en els models econòmics rau en la informació i supòsits dels models epidemiològics.

Què hi ha publicat sobre la relació cost-efectivitat de la vacuna del papil·loma humà? De fet, hi ha una inflació impressionant d'estudis cost-efectivitat en els darrers mesos. Hi ha dues revisions de la literatura publicades el 2007: la del *Lancet Infectious Diseases* i una altra, que troben quatre i cinc estudis, respectivament. En una revisió d'aquesta literatura que estem iniciant en aquesta data, ja n'hem trobat 14 d'estudis que compleixin els criteris d'inclusió i la major part s'ha publicat el 2007. Estic parlant d'articles a revistes indexades al *Science Citation Index*. Hi ha un estudi per a Espanya, com comentaré, però que està publicat en una revista no indexada.

Tot seguit faré referència a algunes qüestions importants per a l'avaluació econòmica d'aquesta vacuna. De primer: la vacuna no substitueix el cribratge. Per tant, les comparacions a fer són les relatives al cribratge actual enfront de la vacuna, més diverses alternatives de cribratge associades a la vacunació. Algú podria dir que s'haurien d'introduir més comparadors, per exemple l'educació sexual o l'ús del preservatiu, etc. La complexitat, deia abans, prové de l'epidemiologia i de la història natural de la infecció. Què diuen en realitat les conclusions disponibles dels estudis de cost-efectivitat? No diuen pràcticament res que sigui gaire útil. M'explico: en aquest quadre hi ha alguns resultats dels estudis fets per als Estats Units. La primera columna representa el cas base; la segona columna és el pitjor escenari analitzat, basat en diverses hipòtesis relatives a la taxa de descompte, la rapidesa de progressió, etc. Fixeu-vos en l'elevada variabilitat de les ràtios cost-efectivitat.

La variabilitat, agafant el cas pitjor de les pròpies dades publicades, és immensa. I no deixa de ser sospitosos veure que, al llarg del temps, com més es publica més baixa el cost per any de vida ajustat per qualitat. A banda de la maldat, el motiu és que els primers estudis fan servir models estàtics i els segons fan servir models dinàmics amb equacions

VALORACIÓ DEL RISC I PRIORITZACIÓ EN POLÍTIQUES DE SALUT PÚBLICA:
A PROPÒSIT DE LA PERTINÈNCIA DE LA VACUNA DEL PAPIL·LOMAVIRUS HUMÀ



■ FIGURA 1

diferencials, cosa que permet tenir en compte allò que s’anomena *inmunidad de rebaño* o immunitat comunitària, és a dir, l’efecte indirecte de la vacunació, cosa que ja han tingut en compte els dos darrers estudis, del 2007 i del 2008, però no els anteriors.

Els estudis publicats per a altres països, només a revistes indexades, mantenen aquesta forta variabilitat entre el cas

base i el pitjor dels casos. Aquesta variabilitat té a veure amb coses com ara amb quin tipus de cribratge es combina la vacuna, per exemple. Segons quin sigui el tipus de cribratge amb què es combina, augmenta aquest rang de cost en relació amb la supervivència ajustada per qualitat de vida, i això té molt a veure fonamentalment amb allò que avui desconegem de la vacuna, que és, entre d’altres coses, la durada de l’efecte protector.

■ TAULA 2. La relació cost-efectivitat de la vacuna del VPH

• Síntesi de l’evidència del cost per AVAQ guanyat (US\$ per AVAQ, estudis per als EUA, nenes):		
	Cas base	Cas pitjor
Sanders and Taira (2003)	22.755	52.398
Kulasingam and Myers (2003)	44.889	236.250
Goldie et al. (2004)	60.000	4.863.000
Taira et al. (2004)	14.583	442.039
Elbasha et al. (2007)	4.666	21.121
Chesson et al. (2008)	3.906	122.976



Limitant-me a agafar només les dades dels treballs publicats, veiem que hi ha algunes diferències importants entre ells. Ràpidament es dobla o es triplica el cost per any de vida segons les hipòtesis que fem de durada de l'efecte protector de la vacuna. Abans he esmentat que hi ha un estudi espanyol (López-Alemany et al. 2007) publicat en una revista no indexada (per cert, una revista que va donar el premi al millor fàrmac de l'any a Gardasil). Aquesta revista analitza un cas base fent una estimació per a Espanya amb un model estàtic, sense tenir en compte aquests efectes indirectes; fa servir una taxa de descompte, és a dir, els costos futurs els descompta per aportar-los avui; fa servir el preu de venda de laboratori com a mesura del cost de la vacuna, etc. El cost per any de vida guanyat en aquest estudi, en el cas base, és d'una mica més de 5.000 euros, cosa que sembla aparentment força barata, i el cost per vida salvada és de 96.000. L'article esmentat agafa les dades del mateix estudi, una altra vegada sense manipular-les i posant-hi un supòsit relativament acceptat a les guies d'avaluació econòmica internacionals, que és que els beneficis futurs no tenen el mateix valor quan hi ha un any de vida guanyat d'aquí a 30 anys que guanyant-lo avui, és a dir, aplicant una taxa de descompte també als anys de vida que es guanyin en el futur. Aquest article troba que el cost per any de vida guanyat, sense ajustar per qualitat, ja no és de 5.000 euros sinó que, sorprenentment, arriba a 120.000 euros.

Així, per treure alguna idea final de tot això, s'observa que els factors clau que fan variar el càlcul de la relació cost-efectivitat són fonamentalment les hipòtesis epidemiològiques i de durada de l'efecte de la vacuna. I n'hi ha diverses, d'hipòtesis epidemiològiques, com per exem-

ple les relatives taxes de progressió per als serotips rellevants. Les hipòtesis que es fan servir sobre la vacunació i el cribratge tenen a veure amb: l'edat, l'eficàcia de la vacunació, l'eficàcia del cribratge i el grau de cobertura del cribratge. Si comparo els resultats d'un programa de vacunació amb els d'un cribratge molt ineficaç, què succeirà amb la relació cost-efectivitat de la vacuna? Doncs, evidentment, trobarem que sortirà més ben parada que si la comparo amb el millor programa de cribratge. Parlem també de la manera com es mesura l'impacte sobre la salut en els models d'avaluació de la vacunació massiva: resulta que de la supervivència amb infeccions amb lesions, a dia d'avui, no hi ha estudis de qualitat de vida amb aquests estats de salut que siguin transformables en les mesures d'utilitat convencionals que fem servir per mesurar anys de vida ajustats per qualitat.

Els estudis d'avaluació de l'impacte sanitari i econòmic de la vacuna també varien pel que fa a la hipòtesi sobre la qualitat de vida que atribueixen a estats de salut que no tenim ben mesurats. Igualment observem fortes variacions en el preu de la vacuna. En alguns dels primers estudis americans, el preu és de poc més de 200 dòlars. És clar, si aquí ho féssim a un preu de 200 en lloc dels 312 euros, això canviaria les conclusions de manera important. Ja he mostrat que, en la meua opinió i sense entrar en detalls, l'aplicació de la taxa de descompte a recursos i resultats genera una forta variabilitat en els resultats, només canviant la taxa de descompte el resultat és radicalment diferent. I, per acabar, simplement vull recordar que l'evidència i els resultats disponibles apunten més en la direcció de no córrer en la presa de decisions sobre la vacunació massiva amb aquesta vacuna i d'estudiar-ne més i millor l'impacte esperat.

Gràcies per l'atenció. ■