



**MODELOS DE COSTE-EFECTIVIDAD
EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO
EN PAÍSES EN DESARROLLO**

Mireia Diaz Sanchis
Barcelona 2014

Modelos de coste-efectividad en la prevención del cáncer de cuello de útero en países en desarrollo

Cost-effectiveness models for cervical cancer prevention in developing countries

Models de cost-efectivitat en la prevenció del càncer de coll d'úter en països en desenvolupament

Doctorando:

Mireia Diaz Sanchis

mireia.ico@gmail.com

Tesi doctoral adscrita al

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y de Medicina Preventiva

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB)

Programa de Doctorado en Salud Pública y Metodología de la Investigación Biomédica

Director:

F. Xavier Bosch i José

Programa de Recerca en Epidemiologia del Càncer

Institut Català d' Oncologia, IDIBELL

Tutor:

Ferran Torres Benítez

Bioestadística i Plataforma de Gestió de Dades,

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS),

Hospital Clinic

Unitat de Bioestadística, Facultat de Medicina,

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona 2014

*Aquesta tesi doctoral està dedicada a Iñaki Pérez Medina (1971-2014),
pilar insubstituïble a la meua vida.
Des d'allà on ets, cada dia em fas percebre la teua força
i el teu incansable somriure.*

*Tu ja no hi ets i floriran les roses,
maduraran els blats i el vent tal volta
desvetllarà secretes melodies;
tu ja no hi ets i el temps ara em transcorre
entre el record de tu, que m'acompanyes,
i aquell esforç, que prou que coneixes,
de persistir quan res no ens és propici.
Des d'aquests mots molt tendrament et penso
mentre la tarda suaument declina.
Tots els colors proclamen vida nova
i jo la visc, i en tu se'm representa
sorprenentment vibrant i harmoniosa.
No tornaràs mai més, però perdures
en les coses i en mi de tal manera
que em costa imaginar-se absent per sempre.*

Miquel Martí i Pol
Lletra a Dolors, Llibre d'absències



ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL.....	6
ÍNDICE DE FIGURAS.....	10
ÍNDICE DE TABLAS.....	12
ABREVIATURAS	13
PUBLICACIONES	15
Publicaciones incluidas en la tesis doctoral.....	15
Otras publicaciones del doctorando relacionadas con la tesis doctoral	15
RESUMEN / ABSTRACT / RESUM.....	17
SECCIÓN 1. EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y EL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.	
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	21
1. BREVE HISTORIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	22
2. HISTORIA NATURAL DEL VPH Y EL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO	25
2.1. TRANSMISIÓN DE LA INFECCIÓN POR VPH.....	25
2.2. FACTORES DE RIESGO PARA LA ADQUISICIÓN DE LA INFECCIÓN POR VPH	25
2.3. MECANISMOS DE CARCINOGENESIS DEL VPH.....	26
2.4. CLASIFICACIÓN DE LOS TIPOS DEL VPH	27
2.5. PERSISTENCIA Y PROGRESIÓN	28
2.6. FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN PERSISTENTE Y LA PROGRESIÓN A CÁNCER... 28	
2.7. LESIONES PRECANCEROSAS DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO	31
2.8. CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.....	33
3. EPIDEMIOLOGIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y EL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.....	35
3.1 PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	35
a. Prevalencia de la infección por VPH y distribución de tipos en mujeres con citología normal	35
b. Prevalencia de la infección por VPH en mujeres con lesiones precancerosas	37
c. Prevalencia de la infección por VPH en mujeres con cáncer de cuello de útero.....	37
3.2. INCIDENCIA, MORTALIDAD Y AÑOS DE VIDA PERDIDOS POR EL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO	38
4. PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VPH Y EL DESARROLLO DEL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.....	42
4.1 CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO	42

a.	El cribado citológico.....	42
b.	Nuevas tecnologías.....	44
c.	El cribado en países en desarrollo	45
4.2	LAS VACUNAS CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.....	47
a.	Formulación de la vacunas del VPH.....	48
b.	Administración y poblaciones diana.....	48
c.	Mecanismos de protección e inmunogenicidad.....	48
d.	Eficacia clínica.....	49
e.	Efectividad.....	50
f.	Reactogenicidad y seguridad.....	52
g.	Implementación en los países en desarrollo	52

SECCIÓN 2. LOS MODELOS DE COSTE-EFECTIVIDAD EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO EN PAÍSES EN DESARROLLO.....55

5.	INTRODUCCIÓN.....	56
6.	OBJETIVOS.....	58
7.	METODOLOGÍA.....	60
7.1.	VISIÓN GENERAL.....	60
7.2.	MODELOS ANALÍTICOS	60
a.	Modelo de microsimulación	60
b.	Modelo simple de cohortes.....	63
7.3.	ASUNCIONES Y ESTRATEGIAS	64
7.4.	COSTES.....	66
7.5.	ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD	67
7.6.	EFFECTOS EN SALUD Y ECONÓMICOS	67
7.7.	INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS	68
8.	RESULTADOS.....	70
8.1.	ÁFRICA.....	72
8.2.	LATINOAMÉRICA.....	74
8.3.	ASIA-PACÍFICO	77
8.4.	EUROPA	81
9.	DISCUSIÓN.....	82
9.1.	ESTADO ACTUAL.....	82

9.2.	BENEFICIOS DE LA VACUNA Y SINERGIA CON EL CRIBADO	82
9.3.	EL PRECIO DE LA VACUNA	83
9.4.	OTROS ESTUDIOS.....	83
9.5.	VIABILIDAD DE LAS ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN.....	85
9.6.	LIMITACIONES.....	87
9.7.	DECISIONES POLÍTICAS	87
10.	CONCLUSIONES	89
11.	EPÍLOGO.....	90
12.	BIBLIOGRAFÍA.....	92
13.	FINANCIACIÓN	100
14.	AGRADECIMIENTOS.....	101
15.	ANEXO: ARTÍCULOS	102

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Prevalencia de VPH en cánceres anogenitales, cánceres del tracto digestivo superior, verrugas genitales y papilomatosis laríngea en ambos sexos.	23
Figura 2. Esquema de la historia natural del VPH y el cáncer de cuello de útero.	24
Figura 3. Esquema del genoma del VPH y ciclo de vida. Disposición de los genes no estructurales o tempranos E, los genes de la cápside o tardíos L y la región reguladora “upstream”(URR).	26
Figura 4. Árbol filogenético de los tipos del virus del papiloma.....	27
Figura 5. Cambios histológicos asociados con la progresión de la infección por el VPH a CCU.	31
Figura 6. Prevalencia de la infección por VPH en mujeres con citología normal y según lesión.....	35
Figura 7. Prevalencia de la infección por VPH según región geográfica.....	36
Figura 8. Prevalencia de la infección por VPH según la edad.	37
Figura 9. Tasas de incidencia estandarizadas por edad de cáncer de cuello de útero.....	39
Figura 10. Tasas de incidencia estandarizadas por edad de los 7 cánceres más frecuentes.	40
Figura 11. Proporción de años potenciales de vida perdidos por cáncer entre las mujeres de 15 a 59 años según nivel de ingresos de la región.....	41
Figura 12. Incidencia de cáncer invasor de cuello de útero estandarizada por edad y cobertura del cribado en Inglaterra de 1971 a 1995.	43
Figura 13. Cobertura de cribado cruda y efectiva en mujeres de 25 a 64 años de edad en 57 países.	46
Figura 14. Esquema sobre los mecanismos de protección de la vacuna del VPH.	49
Figura 15. Reducción de verrugas genitales en Australia por trimestre de 2008.....	50
Figura 16. Reducción de anomalías histopatológicas de alto grado en Australia desde la implementación de la vacuna del VPH en el 2007.	51
Figura 17. Esquema del modelo de microsimulación que evalúa el impacto sanitario y económico esperado con la vacunación por los VPHs 16/18 y el cribado en países en desarrollo.	61
Figura 18. Esquema del modelo simple para evaluar el impacto sanitario y económico esperado con la vacunación por los VPH 16/18 en países en desarrollo.....	63
Figura 19. Resultados del modelo simple de cohortes por región.	71
Figura 20. Resultados del modelo de microsimulación para África a un coste por niña vacunada de 10 \$: reducción media en el riesgo de CCU y razones de coste-efectividad para la vacunación del VPH 16/18 y algunas estrategias de cribado solas y combinadas con vacunación.	73
Figura 21. Resultados del modelo de microsimulación para Latinoamérica a un coste por niña vacunada de 25 \$: reducción media en el riesgo de CCU y razones de coste-efectividad para la vacunación del VPH 16/18 y algunas estrategias de cribado solas y combinadas con vacunación.....	75
Figura 22. Reducción media en el riesgo de cáncer de cuello de útero a lo largo de la vida. Comparación del modelo simple y del modelo de microsimulación.	76
Figura 23. Análisis de sensibilidad utilizando Haití como ejemplo.....	77

Figura 24. Resultados del modelo de microsimulación para Asia-Pacífico a un precio de niña vacunada de 10 \$I: reducción media en el riesgo de CCU y razones de coste-efectividad para la vacunación del VPH 16/18 y algunas estrategias de cribado sólo y combinadas con vacunación.	79
Figura 25. Reducción media en el riesgo de cáncer de cuello de útero a lo largo de la vida. Comparación del modelo simple y del modelo de microsimulación.	80
Figura 26. Análisis de sensibilidad utilizando India como ejemplo.	81
Figura 27. Viabilidad y coste financiero de vacunar 70% de 5 cohortes de niñas consecutivas en la India y la China.	86

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Comparación de las tres nomenclaturas para clasificar las lesiones preneoplásicas.	32
Tabla 2. Selección de asunciones y parámetros para el análisis del caso base.	65

ABREVIATURAS

ACCF: Australian Cervical Cancer Foundation

ADC: adenocarcinoma

ADN: ácido desoxirribonucleico

AGUS: células glandulares atípicas de significado indeterminado

ARN: ácido ribonucleico

ASCUS: atipias de células escamosas de significado indeterminado

ASC-H: atipias de células escamosas

ASR: incidencia estandarizada por edad

AusAID: Australian Agency for International Development

CCU: cáncer de cuello de útero

CEA: análisis de coste-efectividad

CI5C: Cancer Incidence in Five Continents

CIN: neoplasia cervical intraepitelial (CIN 1, 2 o 3: de grado 1, 2 o 3 respectivamente)

CIS: carcinoma in situ

CS: ahorro de costes

DALY: años de vida ajustados por discapacidad

\$/: dólares internacionales

EE.UU.: Los Estados Unidos de América

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EMA: European Medicines Agency

FDA: Food and Drug Administration

GAVI: Global Alliance for Vaccines and Immunisation

GSK: GlaxoSmithKline

HC2: captura de híbridos de segunda generación

HGA: neoplasias cervicales intraepiteliales de grado 2 o superior, o adenocarcinomas in situ

HSIL: lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado

HSV: virus del herpes simplex

IARC: International Agency for Research on Cancer

ICER: razón de coste-efectividad incremental

LBC: citología de base líquida

LSIL: lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado

OMS: Organización Mundial de la Salud

PATH: Program for Appropriate Technology in Health

PAHO: Pan American Health Organization Revolving Fund

PAP: Prueba de Papanicolau

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PIB: producto interior bruto

PRB: proteína del retinoblastoma

QALY: años de vida ganados ajustados por calidad de vida

SCC: carcinoma de células escamosas

TBS: clasificación Bethesda

URR: región reguladora upstream

VG: verrugas genitales

VIA: inspección visual con ácido acético

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

VLP: virus like particles

VPH: Virus del Papiloma Humano

VPH-HR: virus del papiloma humano de alto riesgo

VPH-LR: virus del papiloma humano de bajo riesgo

YLS: años de vida ganados (en inglés, Years of Life Saved)

PUBLICACIONES

PUBLICACIONES INCLUIDAS EN LA TESIS DOCTORAL

- I. Diaz M, Kim J.J, Albero G, de Sanjosé S, Clifford G, Bosch F.X, Goldie S.J. Health and economic impact of HPV 16 and 18 vaccination and cervical cancer screening in Southeastern India. Br J Cancer 2008;99:230 – 238
- II. Kim J.J, Kobus K.E, Diaz M, O’Shea M, Goldie S.J. Exploring the cost-effectiveness of HPV vaccination in Vietnam: insights for evidence-based cervical cancer prevention policy.. Vaccine 2008;26(32):4015-24
- III. Goldie S.J, O’Shea M., Gastineau Campos N, Diaz M, Sweet S, Kim S.Y. Health and Economic Outcomes of HPV 16,18 Vaccination in 72 GAVI-eligible countries. Vaccine 2008 vol 26(32): 4080-4093
- IV. Goldie S.J, O’Shea M, Diaz M, Kim S.Y. Benefits, cost requirements and cost-effectiveness of the HPV16, 18 vaccine for cervical cancer prevention in developing countries: policy implications. Reproductive Health Matters 2008; 16(32):86-96

OTRAS PUBLICACIONES DEL DOCTORANDO RELACIONADAS CON LA TESIS DOCTORAL

- Diaz M, de Sanjose S, Ortendahl J, O’Shea M, Goldie SJ, Bosch FX, Kim JJ. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and screening in Spain. Eur J Cancer. 2010 Nov;46(16):2973-85.
- Goldie S.J, Diaz M, Constenla D, et al. Mathematical models of cervical cancer prevention in Latin America and the Caribbean. Vaccine 2008;26s:L59-L72
- Goldie S.J, Diaz M, Kim S.Y, et al. Mathematical models of cervical cancer prevention in the Asia Pacific Region. Vaccine 2008;26s:M17-M19
- Campos N.G., Kim J.J., Castle P.E., Ortendahl J.D., O’Shea M, Diaz M., Goldie S.J. Cost-effectiveness of HPV vaccination. Health and economic impact of HPV 16/18 vaccination and cervical cancer screening in Eastern Africa. Int J Cancer. 2012, 130(11):2672-84.
- Goldie SJ, Levin C, N. Mosqueira-Lovon R, Ortendahl J, Kim J, O Shea M, Diaz M, Mendoza Araujo MA. Health and economic impact of HPV 16,18 vaccination of pre-adolescent girls and cervical cancer screening of adult women in Peru. Pan American Journal of Public Health 2012
- Kim JJ, Sharma M, O’Shea M, Sweet S, Diaz M, Sancho-Garnier H, Seoud M. Model-based impact and cost-effectiveness of cervical cancer prevention in the Middle East and Northern Africa. Vaccine 2012;30s

-
- Kim JJ, Campos NG, O'Shea M, Sweet S, Diaz M, Mutyaba I, Denny L. Model-based impact and cost-effectiveness of cervical cancer prevention in sub-Saharan Africa. *Vaccine* 2012;30s
 - Berkhof J, Bogaards JA, Demirel E, Diaz M, and Kim JJ. Model-based impact and cost-effectiveness of cervical cancer prevention in Central and Eastern Europe and Central Asia. *Vaccine* 2012;30s
 - Berkhof J, Bogaards JA, Demirel E, Diaz M, Sharma M, Kim JJ. Cost-effectiveness of cervical cancer prevention in Central and Eastern Europe and Central Asia. *Vaccine*. 2013 Dec 31;31 Suppl 7:H71-9.
 - Kim JJ, Sharma M, O'Shea M, Sweet S, Diaz M, Sancho-Garnier H, Seoud M. Model-based impact and cost-effectiveness of cervical cancer prevention in the Extended Middle East and North Africa (EMENA). *Vaccine*. 2013 Dec 30;31 Suppl 6:G65-77.
 - Kim JJ, Campos NG, O'Shea M, Diaz M, Mutyaba I. Model-based impact and cost-effectiveness of cervical cancer prevention in sub-Saharan Africa. *Vaccine*. 2013 Dec 29;31 Suppl 5:F60-72.

RESUMEN / ABSTRACT / RESUM

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Introducir la vacunación del Virus del Papiloma Humano (VPH) en un programa nacional de inmunización no es trivial y depende de múltiples factores tales como la carga de la enfermedad, la eficacia de la vacuna, el coste-efectividad o su viabilidad. Los análisis económicos son un componente común del proceso de decisión en los países industrializados. Sin embargo, aunque cada vez se utilizan más este tipo de análisis en los países menos desarrollados, la alta incidencia de cáncer de cuello de útero (CCU) es la que ha llevado a considerar la introducción de la vacuna del VPH.

OBJETIVO: Evaluar el impacto sanitario y económico de la vacunación contra los VPHs 16 y 18 en niñas preadolescentes y ayudar a la toma de decisiones en países en desarrollo

METODOLOGÍA: Se han llevado a cabo una serie de análisis utilizando dos modelos analíticos en función de los datos disponibles: modelo de microsimulación y modelo simple de cohortes.

CONCLUSIÓN: La vacunación contra los VPHs 16 y 18 se considera una estrategia efectiva para reducir tanto la carga en salud como económica producida por el CCU, pero el coste-efectividad depende en gran medida de algunas asunciones sobre las vacunas como la eficacia o la duración de la protección y sobretodo del coste, además de la capacidad de cada país para administrar la vacuna a niñas antes de las edades con mayor riesgo de infección.

ABSTRACT

BACKGROUND: Introducing Human Papillomavirus (HPV) vaccination in a national immunization programme is not straightforward and depends on multiple factors, including disease burden, vaccine effectiveness, cost-effectiveness and affordability of the vaccination program. The economic analyses are a common component of the decision process in industrialized countries. However, although cost-effectiveness analyses are increasingly used in less developed countries, the burden of cervical cancer has clearly led the consideration of the HPV vaccine introduction.

OBJECTIVE: To assess the health and economic impact of the HPV 16 and 18 vaccination of pre-adolescents girls and to assist decision makers in less developed countries.

METHODOLOGY: A series of analyses have been conducted using two models depending on the data available: micro-simulation model and simple cohort model.

CONCLUSION: HPV 16 and 18 vaccination would be considered an effective strategy to reduce the health and economic burden of cervical cancer, but the cost-effectiveness depends on some vaccine assumptions such as the efficacy and the duration of protection and mostly on cost, in addition to the ability of the countries to reach girls before the ages at the highest risk of infection.

RESUM

INTRODUCCIÓ: Introduir la vacunació del Virus del Papiloma Humà (VPH) en un programa nacional d'immunització no és trivial i depèn de múltiples factors com ara la càrrega de la malaltia, l'eficàcia de la vacuna, el cost-efectivitat o la seva viabilitat. Les anàlisis econòmiques són un component comú del procés de decisió en els països industrialitzats. No obstant, tot i que cada cop més s'utilitzen les anàlisis de cost-efectivitat en els països menys desenvolupats, l'alta incidència de càncer de coll d'úter (CCU) és la que ha portat a considerar la introducció de la vacuna del VPH.

OBJECTIU: Avaluar l'impacte sanitari i econòmic de la vacunació contra els VPHs 16 i 18 en nenes preadolescents i ajudar a la presa de decisions en països en desenvolupament

METODOLOGIA: S'han realitzat una sèrie d'anàlisis utilitzant dos models analítics en funció de les dades disponibles: model de microsimulació i model simple de cohorts.

CONCLUSIÓ: La vacunació contra els VPHs 16 i 18 es considera una estratègia efectiva per reduir tant la càrrega en salut com econòmica produïda pel CCU, però el cost-efectivitat depèn d'algunes assumpcions sobre les vacunes com ara l'eficàcia o la duració de la protecció i en gran mesura del cost, a més de la capacitat dels països per administrar la vacuna a nenes abans de les edats amb major risc d'infecció.



SECCIÓN 1. EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y EL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

1. BREVE HISTORIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Los virus del papiloma humano (VPH) son pequeños virus de ácido desoxirribonucleico (ADN) que inducen verrugas en la piel y lesiones intraepiteliales en mucosas escamosas. Hasta los años 70, la visión general era que sólo había una especie de VPH y que la localización en el tejido, más que el tipo de virus, dictaminaba la morfología y el comportamiento de las lesiones¹. La llegada de la tecnología recombinante del ADN y la genética molecular modificaron su tropismo específico y su capacidad oncogénica diferenciándose varios tipos de VPH. No obstante, pocos investigadores sospecharon que la infección por VPH en el tracto genital estaba asociada a algo más que un condiloma exofítico (verruga genital externa).

A mediados de los años 70, la coilocitosis, característica de los epitelios infectados por el virus del papiloma, se describió en lesiones intraepiteliales planas del cuello uterino o cérvix², enlazando la infección por VPH con las lesiones precancerosas. Estas observaciones citológicas e histológicas fueron pronto sustentadas por la virología molecular con una serie de estudios realizados por los grupos de Gérard Orth y Harald zur Hausen. Estos trabajos científicos identificaron nuevos VPHs genitales que ampliaban considerablemente el espectro de la patogeneidad del VPH³. Primeramente se mostró que la mayoría de condilomas acuminados contenía secuencias de ADN de dos tipos de VPH⁴—VPHs 6 y 11—que estaban aparentemente presentes en los carcinomas cervicales aunque no con idénticas secuencias⁵. Mediante un trabajo pionero, se clonaron y caracterizaron nuevos y distintivos tipos de VPH^{6,7}—VPHs 16 y 18—de biopsias de carcinoma cervical, demostrando que estos ADNs estaban transcritos en los carcinomas⁸. Zur Hausen y sus colegas proporcionaron libremente reactivos específicos de VPH a la comunidad científica y como resultado de esta generosidad, hubo una masiva y rápida expansión de datos confirmando la asociación de estos tipos específicos de VPH con el carcinoma de cuello de útero invasor y con las lesiones precursoras de alto grado: neoplasia cervical intraepitelial de grado 3 (CIN3) o lesiones escamosas intraepiteliales (SIL) de alto grado (HSIL).

Entre mediados y finales de los años 80, quedaba claro que los ADNs de un subconjunto de tipos de VPH genital, definidos posteriormente como tipos de alto riesgo (VPH-HR), estaban presentes en al menos el 70-80% de los carcinomas cervicales y HSIL, y que esta asociación era independiente de la geografía⁹. Por tanto, la hipótesis que inevitablemente dominó fue que la infección por VPH-HR causaba cáncer de cuello de útero (CCU). La epidemiología siempre había sugerido que el CCU era una enfermedad de transmisión sexual, atribuyendo así un papel etiológico a un agente infeccioso¹⁰. Los VPHs eran buenos candidatos de virus humanos tumorales dado que muchos de los principios fundamentales de la virología tumoral del ADN habían sido elucidados por Shope¹¹ and Rous¹² en los años 30 usando papilomavirus de conejos de rabo blanco, el virus prototipo oncogénico del ADN.

Sin embargo, demostrar causalidad viral en cáncer humano no es una cuestión sencilla. La presencia de genomas virales en células de carcinoma podría haber sido sugestiva pero no inequívoca; es decir, el virus podría haber estado presente simplemente como un parásito, las células tumorales podrían haber sido susceptibles a una infección viral y la expresión del gen viral podría no haber tenido relación con el proceso neoplásico. Para aclarar esta cuestión, se requerían datos epidemiológicos que satisficieran el criterio de causalidad¹³ conjuntamente con evidencia experimental que demostrara que los VPHs-HR tenían un potencial oncogénico. Para ello, se utilizaron multitud de estudios muy consistentes como series de casos, estudios caso-control y algunos estudios de cohortes. Actualmente, la evidencia biológica y epidemiológica que relaciona la infección por el VPH con el CCU es concluyente en establecer que la asociación es causal^{14,15}: la infección por el VPH precede el desarrollo de SIL y su persistencia es necesaria para el desarrollo de CCU. Sin embargo, también muestra que la infección por VPH-HR no es suficiente y que son necesarios factores promotores medioambientales y conductuales¹⁶.

Investigaciones posteriores también han demostrado la asociación de la infección del VPH con cierta fracción de otros cánceres anogenitales (vulva, vagina, ano y pene)¹⁷, así como una fracción menor de cánceres de cabeza y cuello (cavidad oral, laringe y orofaringe)¹⁸. Véase [Figura 1](#).

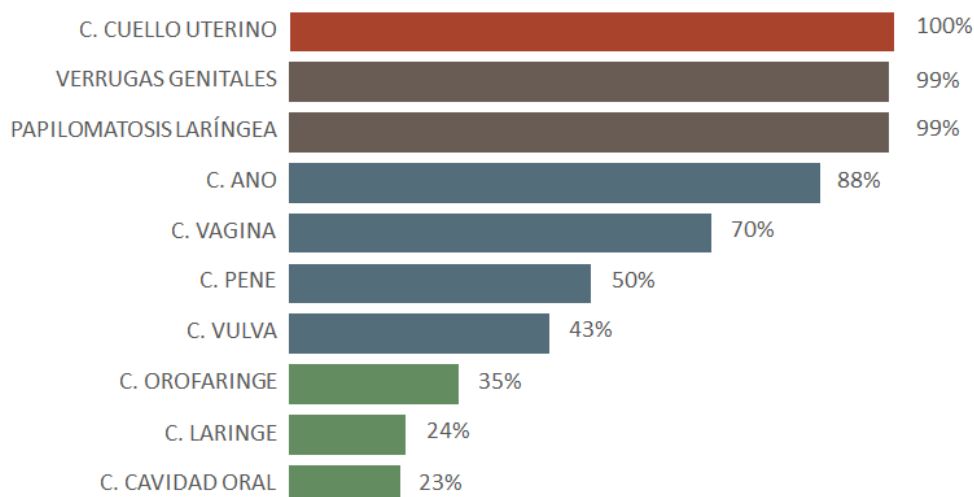


Figura 1. Prevalencia de VPH en cánceres anogenitales, cánceres del tracto digestivo superior, verrugas genitales y papilomatosis laríngea en ambos sexos

Tal como se muestra en la [Figura 2](#), existen cuatro fases en el desarrollo del CCU: la **infección** por VPH del epitelio metaplásico en la zona de transformación cervical por el VPH, la **persistencia** viral del VPH, la **progresión** clonal del epitelio persistentemente infectado a lesiones precancerosas y la **invasión** a través de la membrana basal del epitelio. La mayoría de

las infecciones son transitorias, es decir se produce una **eliminación o aclaramiento** de la infección por VPH, e incluso, aunque con menor frecuencia, se observa una **regresión** a la normalidad de las lesiones precancerosas. En el apartado siguiente se hace un breve repaso de cada una de estas fases.

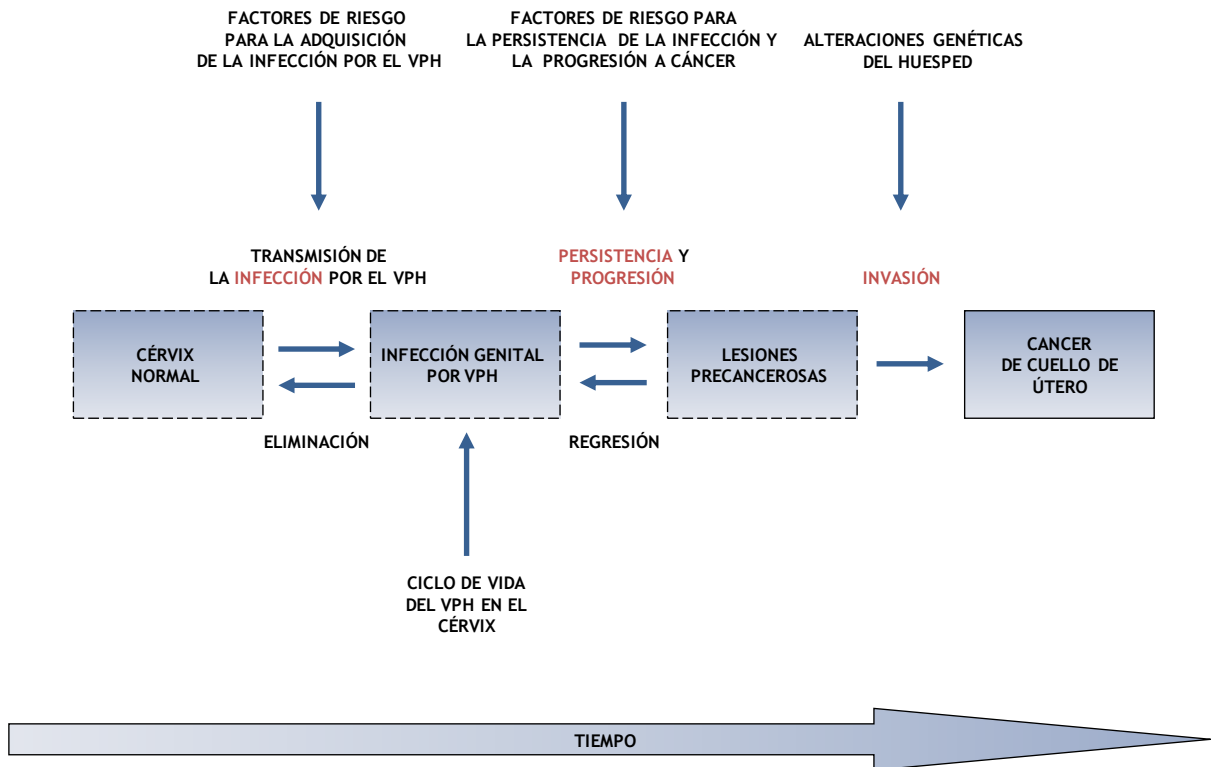


Figura 2. Esquema de la historia natural del VPH y el cáncer de cuello de útero.

Las principales fases necesarias para la carcinogénesis cervical incluyen la infección por VPH, la persistencia de la infección, la progresión de las lesiones precancerosas y eventualmente, la invasión. La mayoría de las infecciones por virus del papiloma humano son transitorias y un gran porcentaje de lesiones precancerosas regresan espontáneamente

2. HISTORIA NATURAL DEL VPH Y EL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO

2.1. TRANSMISIÓN DE LA INFECCIÓN POR VPH

La infección genital por el VPH es una de las enfermedades de transmisión sexual en ambos sexos más comunes en el mundo. La *transmisión* de la infección se produce principalmente a través de las relaciones sexuales cuando las lesiones causadas por el VPH padecen microtraumas durante el coito vaginal o anal y el virus se desprende ingresando a través de la capa mucosa del compañero sexual¹⁹. Se han notificado otras formas de transmisión mucho menos frecuentes, como el contacto entre la piel de los genitales (por ejemplo, pene-vulva) y transmisión de madre a hijo, pero su implicación en el CCU es probablemente marginal²⁰. Otra vía de transmisión del VPH es el sexo oral²¹.

Aunque un gran porcentaje de mujeres y hombres se infectarán por el VPH en algún momento de sus vidas ($\geq 50\%$)²², normalmente la infección cursa de forma asintomática y desaparece espontáneamente. Por lo tanto, la mayoría de las infecciones por VPH son transitorias, y por lo general remiten en unos meses; alrededor del 90% se eliminarán en 2 años (*eliminación o aclaramiento*)^{23,24}. Así pues, solamente una pequeña proporción de mujeres con infección *persistente* por VPH-HR desarrollará lesiones cervicales precancerosas y todavía una proporción menor, CCU.

Si bien el principal modo de transmisión del VPH genital es sexual, algunos patrones de comportamiento sexual se asocian con un mayor riesgo de adquirir el VPH genital (apartado 2.2). Y aunque la infección por el VPH es necesaria para la carcinogénesis, ciertos cofactores ayudan en la progresión desde la infección hasta el cáncer²⁵ (apartado 2.6).

2.2. FACTORES DE RIESGO PARA LA ADQUISICIÓN DE LA INFECCIÓN POR VPH

Los *factores de riesgo* que históricamente se han asociado a la adquisición de la infección por VPH son^{26,27}:

- el inicio de las relaciones sexuales a una edad temprana
- un elevado número de parejas sexuales nuevas y recientes
- un elevado número de parejas sexuales del marido o de la pareja masculina

Estos parámetros de comportamiento sexual se asocian con un mayor riesgo de CCU en las mujeres, y a un mayor riesgo de infecciones anales, y de tumores de ano y de pene en los hombres homosexuales. También hay que destacar el aumento de verrugas anogenitales en la población infantil que podrían ser un indicador de abuso sexual infantojuvenil.

Las diferencias regionales en la conducta sexual son importantes y ponen de manifiesto el papel del entorno en la determinación de la conducta y de las consecuencias que comporta en

la salud sexual²⁸. Los tabús, las leyes y las creencias morales y religiosas propios de cada sociedad, restringen y determinan la conducta sexual de sus ciudadanos.

2.3. MECANISMOS DE CARCINOGENESIS DEL VPH

El genoma del VPH es un ADN circular de doble cadena de aproximadamente 8.000 pares de bases (pb). Las partículas del VPH están envueltas por una cubierta proteica compuesta por dos moléculas: proteínas tardías L1 y L2. El genoma tiene capacidad de codificar estas dos proteínas y al menos seis de las llamadas proteínas tempranas (E1, E2, E4–E7), las cuales son necesarias para la replicación del ADN viral y para el ensamblaje de las partículas virales recién producidas en el interior de las células infectadas. E6 y E7 constituyen las principales oncoproteínas del VPH. Ambos grupos de genes (genes L y genes E) están separados por una región reguladora "upstream" de unos 1.000 pb que no codifica proteínas sino que contiene numerosos elementos de respuesta en CIS^a necesarios para la regulación de la expresión génica, la replicación del genoma y su ensamblaje en partículas virales. En la [Figura 3](#), mostramos la representación esquemática del genoma del VPH, mostrando la disposición de los genes E (E1, E2, E4, E5, E6, E7) tempranos o no estructurales, los genes L (L1, L2) tardíos de la cápside y la región reguladora "upstream".^{29,30}

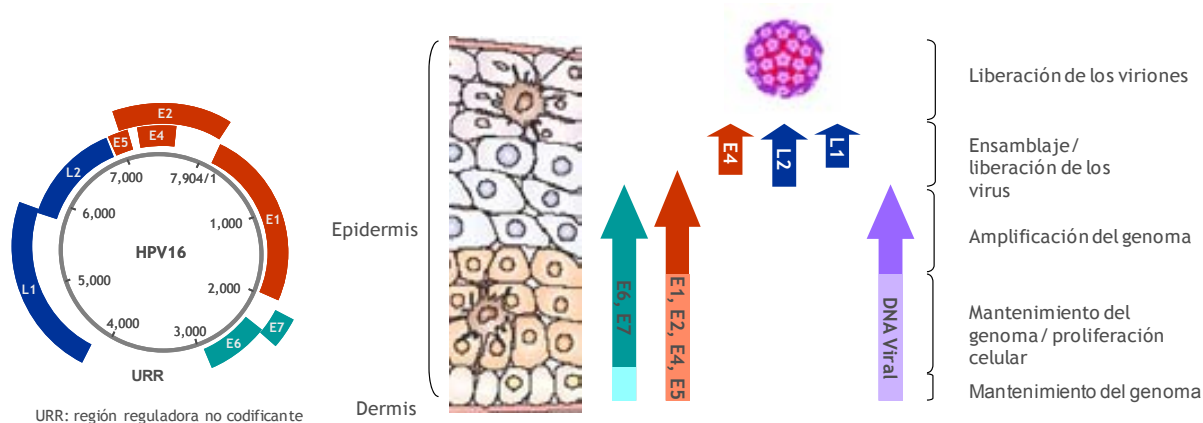


Figura 3. Esquema del genoma del VPH y ciclo de vida. Disposición de los genes no estructurales o tempranos E, los genes de la cápside o tardíos L y la región reguladora "upstream"(URR)

Los virus del papiloma están perfectamente adaptados a su tejido huésped natural—la célula epitelial en vías de diferenciación de la piel o las mucosas—y activan la maquinaria celular en

a En general, las regulaciones pueden ser de tipo CIS o TRANS. Cuando el elemento regulador transcripcional es parte de la cadena polinucleotídica donde se localiza el gen a regular, se denomina regulador CIS. Cuando los elementos regulatorios son de naturaleza y origen diferente a la secuencia genética a controlar, la regulación es de tipo TRANS.

beneficio propio. El ciclo viral del VPH comienza cuando partículas virales infecciosas alcanzan la capa basal del epitelio donde se unen y entran en las células a través de microlesiones. A medida que las células basales se diferencian, el ciclo de vida viral pasa por etapas sucesivas de amplificación del genoma, ensamblaje viral y liberación viral, con un cambio concomitante en los patrones de expresión de los genes tempranos a expresión de los genes tardíos, incluyendo L1 y L2, que se ensamblan para formar las cápsides virales.

En algún momento aún no definido durante la progresión hacia lesiones precancerosas, ya sea por cambios genéticos o epigenéticos, se produce una desregulación de la expresión de E6 y E7 que conduce a su sobreexpresión en el espesor total de la lesión epitelial. Estas proteínas tienen numerosas dianas celulares, siendo p53 y la proteína del retinoblastoma (pRB) las más importantes. La inhibición de p53 por E6 bloquea la apoptosis, mientras que la inhibición de pRB por E7 impide la detención del ciclo celular.

2.4. CLASIFICACIÓN DE LOS TIPOS DEL VPH

Hasta la fecha, se han caracterizado más de 100 tipos del VPH a nivel molecular, aproximadamente 40 de estos tipos son capaces de infectar el tracto genital y 12 de ellos están clasificados como cancerígenos. A nivel filogenético, los VPHs genitales pertenecen al género alfa y los asociados a la epidermodisplasia verruciforme cutánea pertenecen al género beta (Figura 4)²⁹. Los grupos de orden inferior dentro de cada género se denominan especies, presentan una estrecha relación filogenética y poseen propiedades biológicas similares.

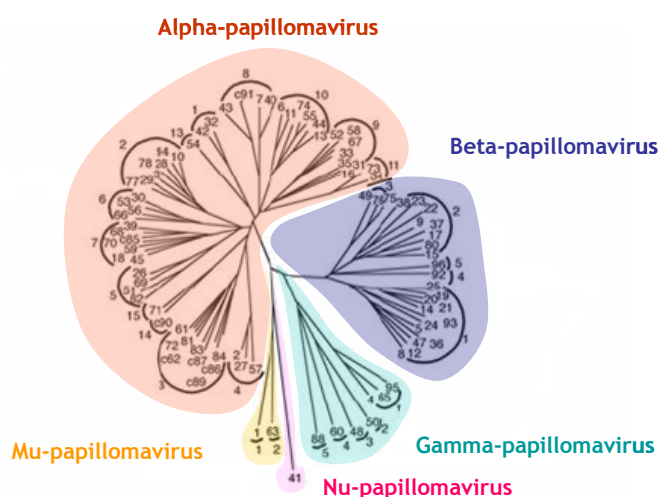


Figura 4. Árbol filogenético de los tipos del virus del papiloma

El árbol filogenético del virus de papiloma, que se basa en las similitudes genéticas, utiliza las secuencias de ADN del virus, y muestra todos los tipos de virus de papiloma, incluyendo aquellos que infectan a otros animales. Los tipos mucosales de VPH pertenecen al alfa-virus del género papiloma. Los tipos oncogénicos y de bajo riesgo pertenecen a este género, aunque generalmente forman especies distintas; por ejemplo, los tipos VPH oncogénicos 16, 31 y 52 pertenecen a la especie 9, mientras que los VPH 18 y 45 oncogénicos son de la especie 7. Los tipos de VPH de bajo riesgo tienden a estar más estrechamente relacionados con otros tipos de bajo riesgo; por ejemplo, VPH 6 y 11, que pueden causar verrugas anogenitales, están

estrechamente relacionados (especie 10). Este agrupamiento de los tipos de VPH oncogénicos puede ser importante para la interprotección potencial que podría proporcionar una vacuna para otros tipos VPH de alto riesgo no incluidos en las vacunas.^{31,32}

Los tipos genitales del VPH se han clasificado en diferentes grupos en función de su asociación con el desarrollo del CCU^{33,34}:

- Tipos establecidos como de **alto riesgo**, considerados como carcinógenos humanos conocidos (VPHs 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58 y 59). Los tipos del VPH 16 y 18 son la causa del 70% de todos los casos de CCU.
- Tipos de **probable alto riesgo**, considerados como probablemente carcinógenos (VPH 68)
- Tipos de **posible alto riesgo**, considerados como posiblemente carcinógenos (VPHs 26, 30, 34, 53, 66, 67, 70, 73, 82, 85 y 97)
- Tipos de **bajo riesgo**, considerados como no carcinógenos y asociados principalmente a verrugas genitales (VGs) y a epitelio normal (VPHs 6 y 11)

2.5. PERSISTENCIA Y PROGRESIÓN

No existe una única definición de *persistencia*, pero como norma general se determina como la detección del mismo tipo del VPH en dos o más ocasiones, con un intervalo de tiempo determinado entre exploraciones, aunque no está oficialmente reconocido ningún umbral entre la transitoriedad y la persistencia³⁵.

La persistencia de tipos del VPH-HR es necesaria para el desarrollo, el mantenimiento y la progresión de las lesiones precancerosas. Solamente una pequeña proporción de las infecciones será persistente y el tiempo que transcurre entre la infección y las primeras evidencias microscópicas de la existencia de lesiones precancerosas puede ser sorprendentemente corto, a menudo de 5 años. La persistencia prolongada no se correlaciona estrictamente con la carcinogenicidad de los tipos de VPH, puesto que algunos tipos no carcinogénicos también muestran persistencia de larga duración (por ejemplo, VPH 61)

2.6. FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN PERSISTENTE Y LA PROGRESIÓN A CÁNCER

El VPH constituye una causa necesaria para el desarrollo de casi todos los CCUs. Sin embargo, la mayoría de las mujeres infectadas por el VPH no desarrollan un CCU, lo cual indica que intervienen ciertos factores en el desarrollo del cáncer. Estos otros *factores de riesgo* pueden ayudar a predecir qué mujeres expuestas al VPH son más propensas a desarrollar un cáncer cervical.

Aunque los factores de riesgo para la *persistencia* y *progresión* a cáncer no se han determinado con precisión, se han identificado algunos potenciales factores que pueden agruparse en tres categorías^{26,27}:

- a. Cofactores ambientales o exógenos**^{36,37}, incluyendo consumo de tabaco, uso a largo plazo de anticonceptivos orales, alta paridad, coinfección con otras enfermedades de transmisión sexual y otros cofactores.

Consumo de tabaco: Se han identificado productos derivados del tabaco en el moco vaginal de las mujeres fumadoras. Las mujeres fumadoras con una infección por el VPH tienen mayor riesgo de desarrollar un SCC del cuello de útero y el riesgo aumenta con el número de cigarrillos diarios. El tabaquismo reduce la respuesta inmunitaria a las infecciones. Según un metaanálisis reciente, el tabaquismo pasivo también podría aumentar significativamente y de forma independiente el riesgo de CCU^{38,39}.

Anticonceptivos hormonales: Existe evidencia de que el uso de anticonceptivos hormonales a largo plazo, (5 años o más), puede aumentar ligeramente el riesgo de CCU, pero este riesgo disminuye con el tiempo después de interrumpir su uso, de modo que transcurridos 10 años o más de su interrupción, el riesgo vuelve al mismo nivel que el de las mujeres que nunca los han usado.

Coinfección con otros agentes de transmisión sexual: Algunos estudios han mostrado un mayor riesgo de CCU en aquellas mujeres en las que la analítica de sangre muestra evidencias de una infección pasada o actual por *Chlamydia trachomatis* en comparación a las mujeres con resultados negativos. El virus del herpes simplex 2 (HSV-2) también ha sido descrito como un cofactor en el desarrollo del cáncer cervical, aunque la evidencia del efecto es modesta.

La gran mayoría de las mujeres infectadas con el VIH estarán coinfectadas con el VPH y muestran tener mayor prevalencia, persistencia, múltiples tipos y precursores de CCU que las mujeres no infectadas por VIH. Varios estudios han indicado un incremento del riesgo de 2 a 22 veces mayor de CCU en las mujeres VIH-positivas en comparación con las VIH negativas³⁵.

Paridad: Existen estudios que indican que las mujeres que han tenido 5 o más embarazos a término podrían tener un riesgo ligeramente aumentado de desarrollar un CCU. Algunos estudios señalan los cambios hormonales e inmunitarios que se producen durante el embarazo como explicación a este riesgo aumentado, aunque los motivos no son conocidos con detalle.

Otros cofactores: Algunos estudios indican que las mujeres que son más jóvenes en el primer embarazo a término tienen un mayor riesgo de desarrollar CCU en comparación con las mujeres que quedan embarazadas en edades más avanzadas.

La evidencia actualmente disponible no ha podido demostrar una asociación entre la dieta, el estado nutricional y la carcinogénesis cervical por el VPH, aunque hay cierta información que apoya la hipótesis de que los nutrientes antioxidantes pueden desempeñar un papel protector en la carcinogénesis cervical⁴⁰. Las mujeres con dietas bajas en frutas y verduras pueden tener un mayor riesgo de CCU. El sobrepeso se ha asociado con un mayor riesgo de adenocarcinoma de cuello de útero.

- b. Características virales**^{37,41}, tales como infección por tipos específicos del VPH, coinfección con otros tipos del VPH, variantes del VPH, carga viral e integración viral.

Tipo de VPH: Sin duda, el tipo de VPH es el cofactor más importante que afecta el riesgo absoluto de persistencia viral y de progresión a lesiones precancerosas. Aproximadamente, entre 13 a 19 tipos se consideran de alto riesgo, lo que significa que la infección persistente por estos tipos está asociada a un mayor riesgo de CCU, anogenital y otros cánceres.^{31,42} Los tipos de VPH 16 y 18 son notablemente carcinogénicos, con una capacidad superior de transmisión y de persistencia y una progresión más rápida a lesiones precancerosas. Estos dos tipos son los responsables de como mínimo el 50% de las lesiones precancerosas y el 70% de los casos de CCU. Los VPH-LR, sobre todo los tipos 6 y 11, están asociados con VGs externas o condilomas acuminados y con lesiones de bajo grado de cuello uterino.

Variantes: Las variantes de los tipos de VPH también pueden modificar el riesgo de cáncer. Por ejemplo, se ha sugerido que algunas variantes del VPH 16 (variantes no europeas) se asocian a un riesgo elevado de CCU.

Coinfección: El riesgo total de lesiones precancerosas para una mujer infectada por varios tipos del VPH (coinfección) puede ser mayor si se compara con mujeres infectadas con uno solo de esos mismos tipos. Sin embargo, la evaluación depende a menudo de cuestiones técnicas como la prueba de detección del VPH utilizada en los diferentes estudios.

Carga viral: Aunque no está totalmente demostrado, la carga viral del VPH (en particular para el VPH 16) puede ser un marcador para establecer la persistencia de la infección por VPH y el incremento del riesgo de progresión.

- c. Cofactores del huésped**^{37,41}, incluyendo hormonas endógenas, factores genéticos y otros factores relacionados con la respuesta inmunológica.

El papel de los cofactores del huésped en la progresión no está todavía claro, pero probablemente los más importantes sean los factores inmunitarios. Se ha observado un mayor riesgo de cánceres ano-genitales asociados al VPH en personas con una inmunodepresión asociada a la infección por VIH, al tratamiento de una patología autoinmune o a un trasplante de órgano.

2.7. LESIONES PRECANCEROSAS DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO

La [Figura 5](#) muestra las principales fases implicadas en la carcinogénesis cervical, el epitelio metaplásico de la zona de transformación cervical antes de ser infectado por uno o más tipos de VPH carcinogénicos, la persistencia viral y la progresión clonal del epitelio con infección persistente a lesiones precancerosas e invasión²⁹.

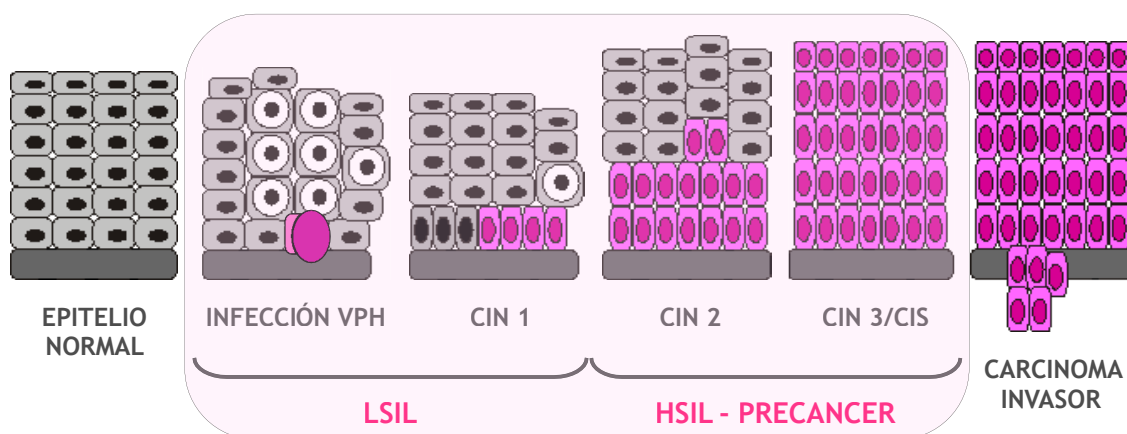


Figura 5. Cambios histológicos asociados con la progresión de la infección por el VPH a CCU

El cáncer cervical es la culminación de un largo proceso, a menudo entre 10-20 años, que comienza con la infección crónica de las células en la superficie del cuello uterino. Esto conduce inicialmente a anomalías celulares que pueden persistir durante varios años o simplemente desaparecer. Aquellas infecciones persistentes pueden progresar a lesiones de bajo grado que la mayoría regresarán naturalmente. Algunas, sin embargo, particularmente las asociadas a tipos del VPH de alto riesgo pueden progresar a lesiones de alto grado. Estas lesiones tienen mayor probabilidad de adquirir un potencial invasivo, extendiéndose más allá del epitelio cervical y causando enfermedad maligna. La mayoría de los casos de CCU se originan a partir de células escamosas del exocérnix, pero una proporción significativa y creciente son adenocarcinomas, derivadas de las células productoras de moco del endocérnix.

Abreviaturas. VPH, virus del papiloma humano; LSIL, lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado; HSIL, lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado; CIN1-3, neoplasias intraepiteliales cervicales de grados 1 - 3; CIS, carcinoma in situ

Se utilizan diferentes sistemas de clasificación para informar de los resultados de la citología vaginal o prueba de Papanicolaou (PAP)⁴³. La clasificación más utilizada es el sistema o clasificación de Bethesda (TBS). La clasificación CIN (neoplasia cervical intraepitelial) se basa en el resultado histológico. La tabla 1 muestra una comparación pedagógica simplificada de las tres diferentes nomenclaturas usadas para clasificar las lesiones preneoplásicas: Displasia, CIN y TBS.

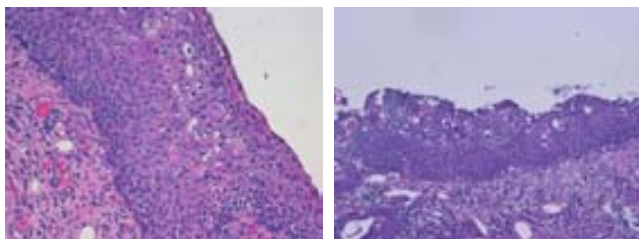
Displasia	CIN	TBS
Atypia	Atipia	ASCUS, AGUS, ASC-H
VPH	VPH	LSIL
Displasia leve	CIN 1	
Displasia	CIN 2	HSIL
Displasia severa	CIN 3	
CIS		

Tabla 1. Comparación de las tres nomenclaturas para clasificar las lesiones preneoplásicas.

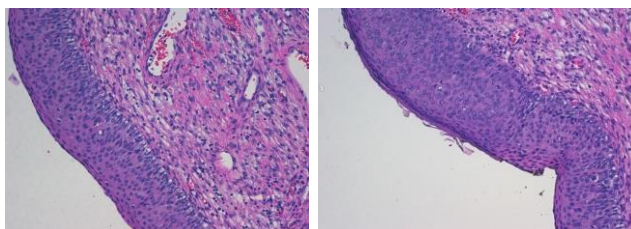
Abreviaturas. Anomalías citológicas para el cribado. ASCUS: atipias de células escamosas de significado indeterminado; AGUS: células glandulares atípicas de significado indeterminado; ASC-H: atipias de células escamosas; LSIL: lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado; HSIL: lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado. Anomalías histológicas para el diagnóstico. CIN 1-3: neoplasia cervical intraepitelial de grado 1-3; CIS: carcinoma in situ

Existen discrepancias interobservador en todas estas clasificaciones, en particular en las primeras fases de las lesiones preneoplásicas. A continuación se describen estas lesiones según la clasificación CIN.

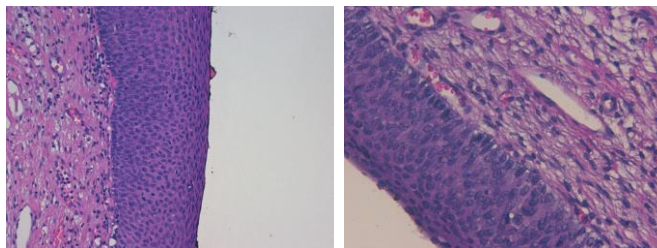
CIN 1 es un diagnóstico histopatológico de la infección por VPH, y no debe ser considerado propiamente como una lesión precancerosa. Por ello, las lesiones CIN 1 tienen una tasa alta de regresión espontánea; el 90% regresarán aproximadamente a los 2 años. El diagnóstico de CIN1 incluye errores de localización, de procesado y de interpretación de la biopsia por colposcopia, aunque este tipo de diagnóstico es poco reproducible incluso cuando se realiza en grandes muestras de tejido.



Las lesiones **CIN 2** son heterogéneas. En algunos casos se producen como consecuencia de infecciones por VPH no carcinógenos y un 40% de los casos regresan espontáneamente en los 2 años siguientes. Las CIN 2 se consideran lesiones precancerosas equívocas, pero en algunas regiones son tratadas por razones de seguridad ante el riesgo de desarrollar CCU.



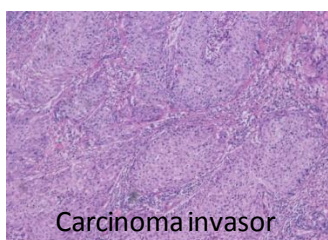
El **carcinoma in situ** (CIS) o **CIN 3** se considera la lesión precancerosa más clara y abarca el espesor completo del epitelio, aunque muchas de estas lesiones cuando se detectan mediante cribado son muy pequeñas y plantean dudas sobre el riesgo de invasión. Aún así, las lesiones CIS/CIN 3 comparten los mismos tipos de VPH y de factores de riesgo que el CCU. Así pues, CIS/CIN 3 es el auténtico precursor de cáncer, y si no se trata progresará a CCU en una proporción de alrededor del 30% en los siguientes 20 años.



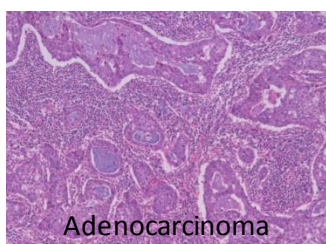
En aquellos países con la infraestructura suficiente para garantizar el seguimiento de las mujeres con anomalías, habitualmente se realiza seguimiento mediante colposcopia para las mujeres con lesiones CIN 1 y CIN 2. El tratamiento es obligatorio en el caso de diagnóstico de una lesión CIN 3 o superior. En general, los tratamientos tienen una efectividad por encima del 90%. Sin embargo, en países con bajos recursos donde la tasa de pérdidas de seguimiento es muy elevada, las mujeres con CIN 2 o superior se tratan el mismo día de la visita⁴⁴.

2.8. CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO

Así pues, dado lo expuesto hasta el momento, se considera que el CCU es una complicación tardía y poco frecuente de una infección persistente por el VPH y es el resultado final de una cadena de eventos que pueden tardar bastantes años en desarrollarse. El riesgo de CCU depende principalmente de la infección por VPH y actualmente, de la falta de programas efectivos de cribado.



Carcinoma invasor



Adenocarcinoma

El *carcinoma de células escamosas* (SCC), que se inicia en las células epiteliales, es el tipo histológico más frecuente (80-85% de los casos), seguido del *adenocarcinoma* (ADC, 15-20% de los casos) que aparece en las células epiteliales glandulares.

Sin embargo, en regiones con programas de cribado efectivos, la contribución relativa del adenocarcinoma ha aumentado en las últimas décadas debido, posiblemente, a la poca eficacia de los programas de cribado citológicos para detectar precursores del adenocarcinoma cervical.

La edad media de las mujeres afectadas por CIN 3 es de 27–30 años, mientras que la de cáncer invasor es de 40-50 años, lo que sugiere una media de permanencia prolongada en el estadio precanceroso de CIN 3. No son frecuentes los tumores invasores en mujeres jóvenes, pero su posible ocurrencia ha podido influir la aplicación de las estrategias de prevención y como resultado, en muchas regiones se inicia el cribado en edades demasiado tempranas.

No se han reportado factores de riesgo medioambientales asociados a la invasión y probablemente los más importantes sean factores genéticos del huésped o factores inducidos por células genéticamente inestables debido a una infección de VPH de largo plazo.

3. EPIDEMIOLOGIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y EL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO

3.1 PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La prevalencia del VPH incrementa considerablemente a medida que aumenta la severidad de las lesiones, lo que se denomina “enriquecimiento” (del inglés “enrichment”)^{37,45}. Es decir, cuanto más severa es la lesión, mayor es la prevalencia general del VPH así como la frecuencia relativa de diferentes tipos de VPH (Figura 6).

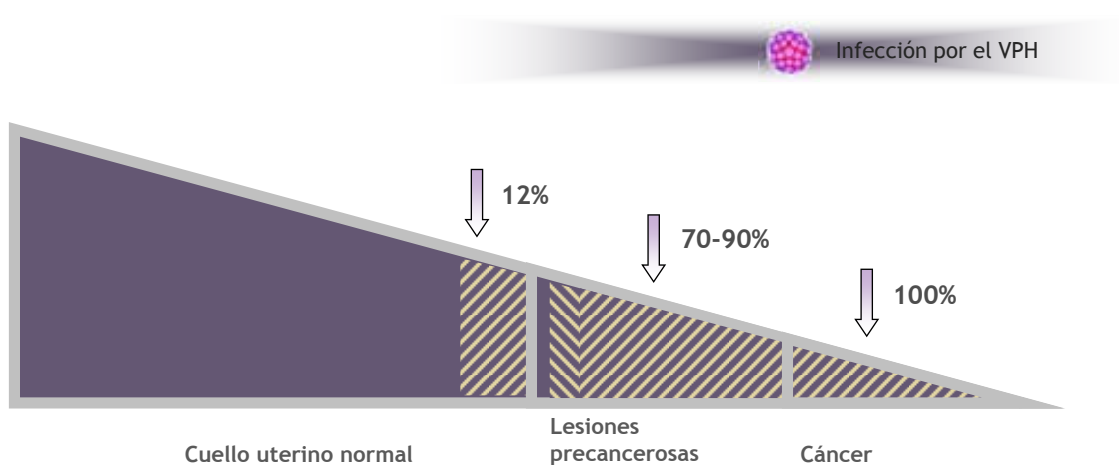


Figura 6. Prevalencia de la infección por VPH en mujeres con citología normal y según lesión

A medida que aumenta la severidad de la lesión, incrementa la prevalencia general del VPH así como la frecuencia relativa de diferentes tipos de VPH.

a. Prevalencia de la infección por VPH y distribución de tipos en mujeres con citología normal

La prevalencia global de la infección por VPH es de alrededor un 12% en las mujeres con una citología normal (Figura 6), es decir, aproximadamente el 12% de las mujeres con una citología con resultado normal tienen una infección por VPH en un periodo determinado de tiempo⁴⁶. Sin embargo, la prevalencia del VPH varía en función de la edad y región geográfica (Figura 7).

En términos generales, las regiones con una mayor prevalencia de infección por VPH son aquellas que también tienen una mayor incidencia de CCU, de la misma manera que las regiones con menor prevalencia tienen menores tasas de incidencia^{17,46}. En África y en América Latina se observan tasas de prevalencia de la infección más elevadas que en Norteamérica, Europa y Asia. Pero incluso en una misma región, la prevalencia del VPH es muy heterogénea entre los diferentes países. Las estimaciones de la prevalencia del VPH por país provienen de

estudios epidemiológicos específicos en cada país y hay múltiples factores que pueden contribuir a la heterogeneidad entre ellos, tales como los métodos usados para la detección del VPH, la edad media de las mujeres incluidas en el estudio, o el propio diseño del estudio.



Figura 7. Prevalencia de la infección por VPH según región geográfica

Las regiones de África subsahariana (24,0%), América Latina y el Caribe (16,1%), Europa Oriental (14,2%) y sudeste del Asia (14,0%) registran las mayores prevalencias. Sin embargo, hay diferencias notables en las estimaciones tanto entre regiones y países, como entre los estudios dentro de la misma región o país.

En las mujeres infectadas por el VPH, los tipos del virus que se detectan con mayor frecuencia son tipos de alto riesgo (VPHs 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) que representan el 70% de las infecciones⁴⁶. El VPH 16 es el tipo con una mayor prevalencia en todas las regiones del mundo, y también tiene una alta contribución relativa (22%) en comparación con otros tipos del VPH. El VPH 18 tiene una prevalencia similar a la de otros tipos oncogénicos (VPHs 31, 39, 51, 52, 56, 58) y juntos representan el segundo grupo de tipos del VPH más frecuente después del VPH 16. El VPH 45 es poco frecuente en mujeres con citología normal.

La curva de infección por VPH por edad muestra un pico de prevalencia de infecciones transitorias (Figura 8, línea roja) justo después del inicio de la actividad sexual, normalmente durante la adolescencia y antes de los 30 años de edad⁴⁶. Este pico de infección disminuye progresivamente hasta que se estabiliza en la madurez. El patrón de prevalencia del VPH por edad en las mujeres con citología normal, se repite en todas las regiones y poblaciones del mundo, reflejando la dinámica de la transmisión del VPH así como la respuesta inmunológica natural a la infección por VPH. En algunas poblaciones se observa un segundo incremento más modesto (Figura 8, línea naranja) de la prevalencia del VPH en las mujeres de mediana edad (más de 40 años). Las razones de estos dos patrones distintos son todavía controvertidas y puede que sean multifactoriales⁴⁷: cambios en el comportamiento sexual, características del virus como tipos y variantes del VPH, susceptibilidad del huésped y cribados previos individuales.

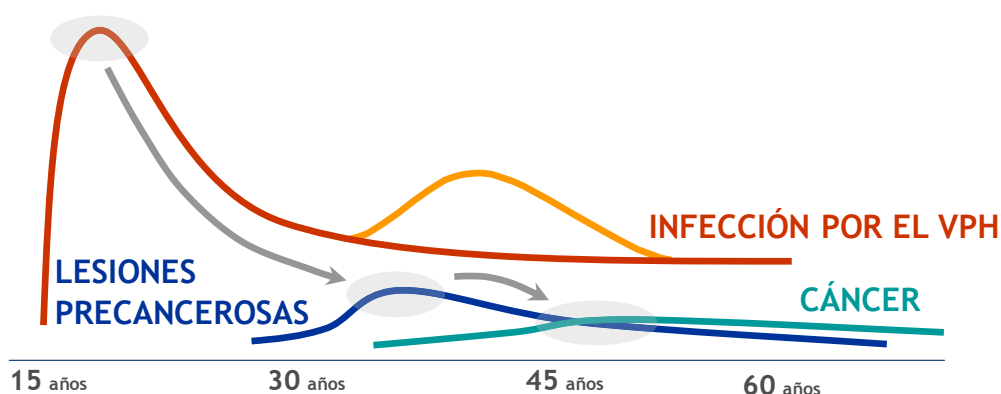


Figura 8. Prevalencia de la infección por VPH según la edad

La infección genital por el VPH en las mujeres se adquiere predominantemente en la adolescencia y la máxima prevalencia se observa en mujeres de mediana edad. En algunas regiones del mundo, se dibuja un segundo pico en las mujeres mayores.

b. Prevalencia de la infección por VPH en mujeres con lesiones precancerosas

Las lesiones precancerosas constituyen el primer paso en la progresión desde la infección por el VPH hasta el CCU invasor. Como ya hemos comentado, a medida que aumenta la severidad de la lesión también se incrementa la prevalencia del VPH, detectándose entre el 70 al 90 % de las lesiones precancerosas en función del diagnóstico específico (Figura 6).

Entre las mujeres con lesiones precancerosas y VPH positivas, el tipo que se detecta con mayor frecuencia, con independencia de la severidad de la lesión, es el VPH 16⁴⁵. Este tipo es mucho más prevalente en los casos de HSIL (45%) que en los casos de LSIL (26%). La distribución de los tipos del VPH en las mujeres con LSIL es muy similar a la que se observa en las mujeres con citología normal, en cambio la distribución en las mujeres con HSIL es más similar a la que se observa en las mujeres con CCU. A medida que incrementa la severidad de las lesiones, también aumenta la contribución de los virus de alto riesgo, principalmente del VPH 16. La prevalencia de otros tipos del VPH es similar en los casos de LSIL y HSIL.

En las regiones que disponen de programas de cribado por citología, el pico de prevalencia en las lesiones precancerosas se observa 10 años más tarde (Figura 8, línea azul).

c. Prevalencia de la infección por VPH en mujeres con cáncer de cuello de útero

La infección persistente por un tipo oncogénico del VPH constituye una causa necesaria para el desarrollo del CCU, así pues, la prevalencia de infección alcanza prácticamente el 100% en los CCUs⁴⁸ (Figura 6). Por lo tanto, si no hay infección, no hay cáncer. Aunque los tipos oncogénicos del VPH son responsables de todos los casos de CCU, en ocasiones no pueden

detectarse principalmente debido a la calidad de las muestras o a la baja sensibilidad de las pruebas de laboratorio.

Los ocho tipos del VPH-HR que se detectan con mayor frecuencia en los casos de CCU y consistentemente en todo el mundo son los: VPHs 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 y 58⁴⁹. Estos tipos representan el 90 % de las infecciones. Los VPHs tipo 16 y 18 son los tipos más frecuentes a nivel mundial, responsables del 70% de las infecciones. El VPH 45 es el tercero en frecuencia a nivel mundial y en la mayoría de las regiones (6%).

La infección por un tipo oncogénico del VPH es una causa necesaria tanto para el SCC como para el ADC. Sin embargo, la distribución de tipos del VPH detectados es diferente según el tipo histológico del tumor⁵⁰. Los VPHs 16, 18 y 45 son los que se detectan con mayor frecuencia en ambos tipos histológicos, representando un 75% en las dos histologías. Aunque los tres tipos más frecuentes son los mismos en el SCC que en el ADC, su distribución varía según el tipo:

- El VPH 16 se detecta con mayor frecuencia en el SCC (62%) que en el ADC (50%)
- Los VPHs 18 y 45 se detectan con mayor frecuencia en el ADC (32% y 12%, respectivamente) que en el SCC (8% y 5%, respectivamente).

Las mujeres con CCU y con infección por VPH 16, y principalmente por los VPHs 45 y 18, son más jóvenes que las que están infectadas por uno solo de los otros tipos de VPH. En las mujeres con CCU, el pico de prevalencia del VPH se produce entre los 45 y los 55 años ([Figura 8](#), línea verde).

3.2. INCIDENCIA, MORTALIDAD Y AÑOS DE VIDA PERDIDOS POR EL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO

Los datos más fiables de los que actualmente se dispone corresponden a diversos registros de cáncer poblacionales de países o regiones incluidos en el Cancer Incidence in Five Continents (CI5C) de la International Agency for Research on Cancer (IARC). Esta información se recoge en diez volúmenes desde finales de los años 50 hasta el año 2007. El último volumen incluye datos de 290 registros en 68 países sobre cánceres diagnosticados entre 2003 y 2007 que cubren apenas el 16% de la población mundial⁵¹. Para datos posteriores al 2007 o incidencias nacionales, solamente se dispone de las estimaciones del Globocan⁵² para el año 2012 por país o región geográfica calculadas utilizando las incidencias del CI5C y datos de mortalidad.

Según estas estimaciones, cada año se diagnostican en el mundo 14 millones de nuevos casos de cáncer de cualquier localización, un 47% de los cuales son mujeres. Los cánceres de mama, colorectal, pulmón y cuello de útero representan el 51% de todos los casos en las mujeres. En total, cada año se diagnostican alrededor de 527 .000 nuevos casos de CCU, el 84% en regiones en vías de desarrollo. El mayor número de casos se concentran en los países con más

población, como la India, con el 23% de los casos del mundo, China, Indonesia, Brasil o la federación Rusa.

A pesar de los programas de cribado, el CCU es el segundo cáncer más incidente entre las mujeres. La incidencia de CCU varía considerablemente con diferencias de hasta 20 veces entre las incidencias más altas y las más bajas. Incluso en una misma población, el riesgo en las mujeres con menos recursos económicos es aproximadamente el doble del de las mujeres con mayores recursos.

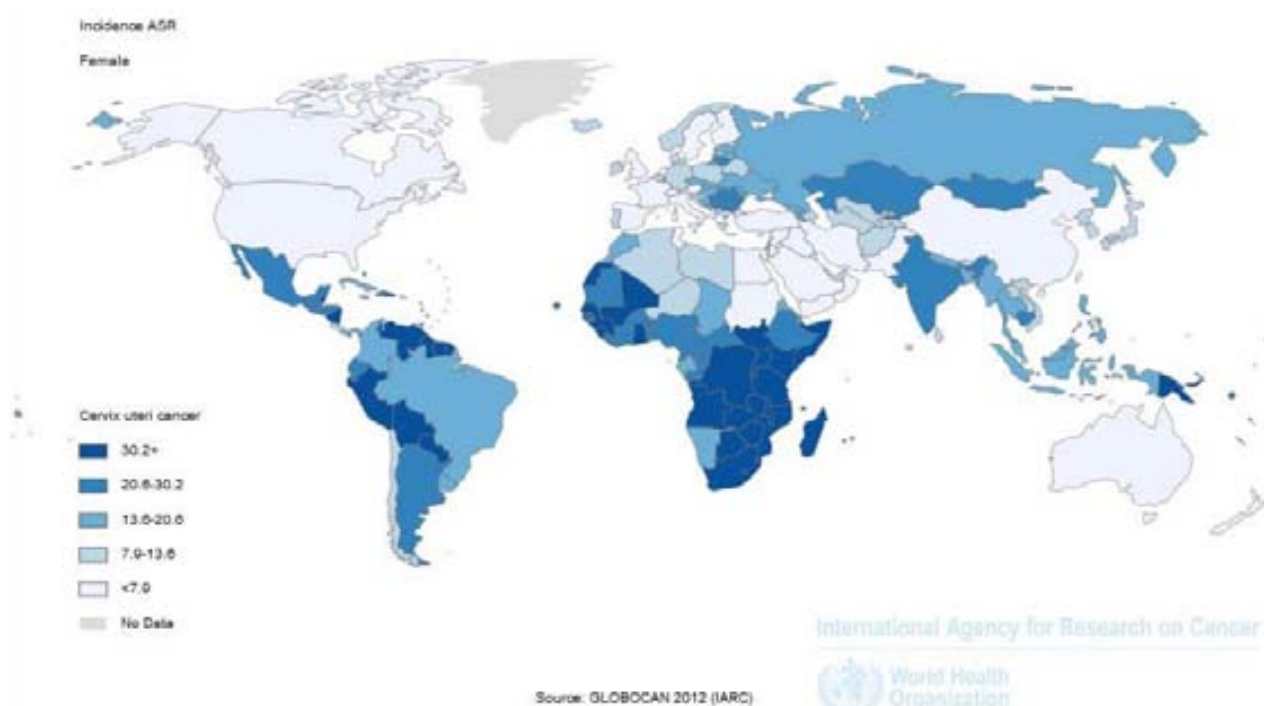


Figura 9. Tasas de incidencia estandarizadas por edad de cáncer de cuello de útero

Tasas de incidencia estandarizadas por edad según la población mundial por 100.000 mujeres-año. Si tenemos en cuenta las tasas crudas, el cáncer de cuello de útero es el tercer cáncer más común en las mujeres, en cambio, utilizando las tasas ajustadas por edad, el cáncer de cuello de útero se posiciona como el segundo más frecuente.

Como observamos en la [Figura 9](#), las tasas son más elevadas en las regiones consideradas en vías de desarrollo, donde los recursos disponibles para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer son muy limitados o inexistentes. En estas regiones, el CCU representa el 12% de todos los nuevos casos de cáncer en las mujeres, (segundo en frecuencia con una tasa de incidencia estandarizada del 15.7, [Figura 10](#)) y un 1.6% desarrollarán un CCU antes de los 75 años.



Figura 10. Tasas de incidencia estandarizadas por edad de los 7 cánceres más frecuentes

Tasas de incidencia estandarizadas por edad según la población mundial por 100.000 mujeres-año de los 7 cánceres más frecuente. En las regiones en desarrollo, el cáncer de cuello de útero se sitúa como el segundo cáncer más común entre las mujeres, sin embargo, es el séptimo en las regiones desarrolladas.

En las regiones consideradas desarrolladas o con mayores ingresos, el CCU solamente representa un 3% del total de nuevos casos de cáncer en mujeres (6º en frecuencia con una tasa de incidencia estandarizada de 9.9) (Figura 10) y un 0.9% desarrollarán un CCU antes de los 75 años.

Las tasas de mortalidad por CCU son más bajas que las tasas de incidencia. La razón de mortalidad/incidencia es del 52%⁵² a nivel mundial, aunque fluctúa entre un 27% en Islandia y un 85% en Malta . El CCU se estima causó la muerte de más de 265.000 mujeres en el año 2012, el 87% de las cuales se produjeron en países en desarrollo. La tasa de mortalidad por CCU es la tercera y la séptima causa en los regiones en desarrollo y desarrolladas, respectivamente.

La magnitud de las muertes prematuras, estimada como los años de vida perdidos, es inversamente proporcional al nivel de ingresos. Cuanto más pobre es el país, mayor es el número de muertes prematuras. En las regiones desarrolladas, las enfermedades cardiovasculares y los cánceres son las principales causas de años de vida perdidos⁵³. En las regiones en desarrollo, si bien la inmensa mayoría de la mortalidad prematura está asociada a las enfermedades transmisibles y a la mortalidad materno-infantil, la magnitud de mortalidad prematura asociada a enfermedades no transmisibles en las mujeres de 15 a 59 años sigue siendo mayor que en las regiones desarrolladas.

A nivel mundial, durante el año 2004, el cáncer fue la causa de un total de 18 millones de años de vida perdidos entre las mujeres de 15 a 59 años, de los cuales 3.4 millones son debidos al CCU. El CCU afecta a mujeres relativamente jóvenes, es por ello que es una causa importante de años potenciales de vida perdidos. En las regiones en desarrollo, el CCU es la principal causa individual de años de vida perdidos debidos a cáncer en el año 2004; responsable del 20% de la mortalidad prematura debida al cáncer, (22% en las mujeres de 15 a 59 años) (Figura 11).

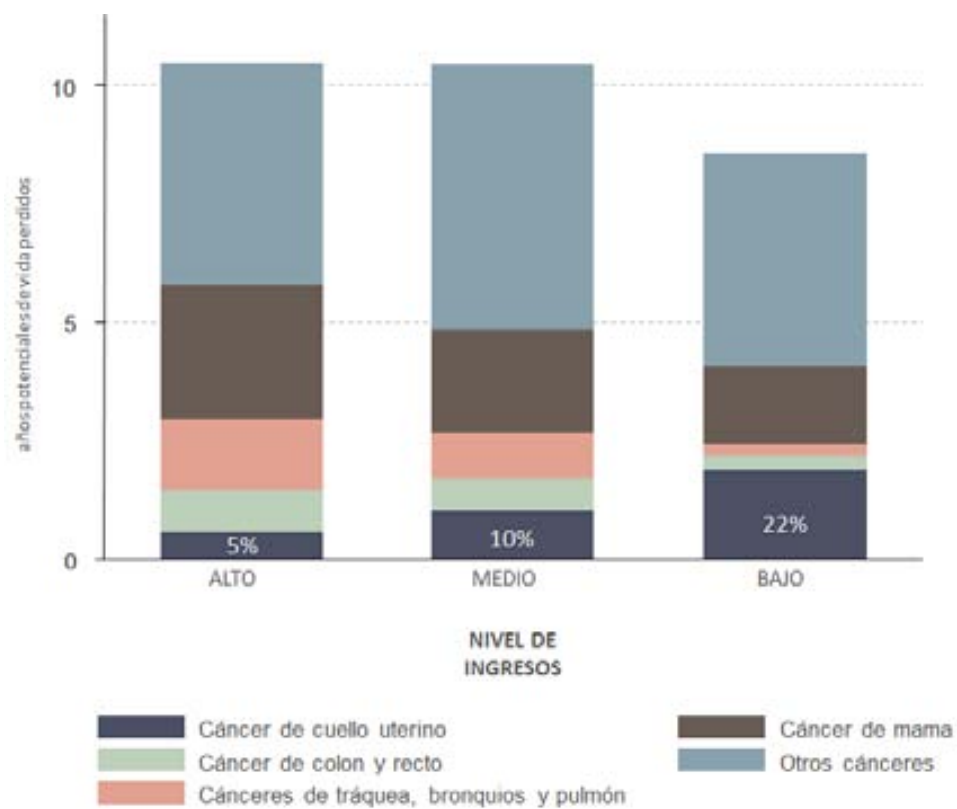


Figura 11. Proporción de años potenciales de vida perdidos por cáncer entre las mujeres de 15 a 59 años según nivel de ingresos de la región

4. PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VPH Y EL DESARROLLO DEL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO

4.1 CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO

a. El cribado citológico

La citología es el método de cribado más frecuente y utilizado desde hace más tiempo. La prueba de citología cervical consiste en tomar células exfoliadas del cuello del útero y examinarlas en el microscopio. El concepto de utilizar células exfoliadas para identificar a las mujeres con CCU fue introducido por Papanicolaou y Babes en la década de 1920. Posteriormente, Papanicolaou refinó la técnica, y en 1941 publicó sobre el uso de la citología convencional para identificar los cánceres invasores y en 1954 sobre cómo identificar y clasificar las lesiones precursoras. El principal problema de la citología es su baja sensibilidad que oscila entre un 44% y un 78%⁵⁴.

En aquellos países donde se han implementado y sostenido programas masivos organizados de cribado citológico, la incidencia y mortalidad del CCU han disminuido⁵⁵. Por ejemplo, en los países nórdicos, después de la introducción de programas de cribado a escala nacional en la década de 1960, las tasas de mortalidad acumulada de CCU mostraron una tendencia a la baja. El mayor descenso se observó en Islandia (84% desde 1965 hasta 1982), donde el intervalo de cribado fue más corto y el rango de edad más amplio. La menor reducción se observó en Noruega (11%), donde sólo el 5% de la población formó parte del programa de cribado organizado. Las disminuciones en Finlandia, Suecia y Dinamarca fueron del 50%, 34% y 27%, respectivamente. La diferencia entre Finlandia con un programa de cribado organizado, y Noruega, donde se llevaron a cabo un número equivalente de citologías de forma oportunista, indica otro aspecto importante del cribado. Aunque la diferencia en el número total de citologías entre los dos países fue similar, la reducción de la mortalidad en Finlandia resultó sustancial para todas las edades, mientras que en Noruega, sólo las mujeres entre 30 y 49 años mostraron un descenso en las tasas de mortalidad; incluso para este grupo de edad, el descenso fue la mitad que en Finlandia. Estos datos sugieren que el cribado oportunista o espontáneo cubre a un menor número de mujeres, y por lo tanto, este tipo de cribado se considera menos equitativo, efectivo y coste-efectivo que el cribado organizado.

La experiencia canadiense añade más evidencia sobre el efecto del cribado. Entre los años 1960 y 1980, se llevó a cabo un programa de cribado en British Columbia. La incidencia de CCU se redujo del 28,4 al 6,9 y la mortalidad del 11,4 al 3,3 por cada 100.000 mujeres durante ese período^{37,56}.

La mortalidad por CCU en Inglaterra se redujo en un 30% tras la introducción del cribado en la década de los 60, sin embargo, parte de esta disminución se atribuyó al descenso de las tasas en mujeres mayores, y se postula que podría haber sido un efecto cohorte que no guarda relación con el cribado⁵⁷. Sin embargo, a mediados de 1980, se introdujo un programa nacional

efectivo en el Reino Unido mediante un sistema de llamada-rellamada para mujeres entre 20 y 64 años de edad. El programa basado en la invitación al cribado de la población diana junto con cierta retribución por objetivos para los médicos, consiguió aumentar la cobertura de la población del 40-60% en 1989, al 80% en 1992 y al 83% en 1993. En la [Figura 12](#) se observa el descenso de las tasas en Inglaterra después de la introducción del cribado organizado en el año 1988.

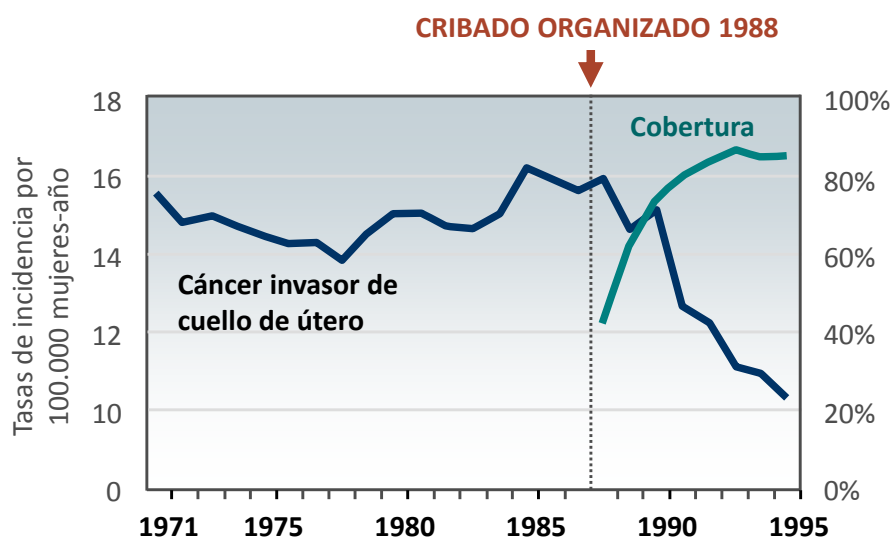


Figura 12. Incidencia de cáncer invasor de cuello de útero estandarizada por edad y cobertura del cribado en Inglaterra de 1971 a 1995

De 1971 a mediados de 1980, la incidencia se mantuvo entre 14 y 16 por 100.000 mujeres-año. Se redujo durante cinco años consecutivos a partir de 1990, llegando a poco más de 10 por 100.000 mujeres-año en 1995 que correspondería a una reducción del 35% respecto mediados de 1980.

Los programas de cribado citológico, sin embargo, requieren repeticiones frecuentes de las pruebas de detección para alcanzar una sensibilidad aceptable; además de una compleja red de factores paralelos⁵⁸. Los siguientes factores se consideran importantes para garantizar el éxito de programas de cribado citológico: (1) instalaciones adecuadas con personal de salud debidamente capacitado para llevar a cabo citologías cervicales de calidad, (2) amplia cobertura de la población objetivo (al menos 70%) a intervalos regulares, (3) infraestructura de salud eficiente con sistemas de información con buen funcionamiento, (4) servicio de citología con garantías de calidad, formación continuada de los técnicos y auditoría periódica de los resultados de laboratorio, (5) sistema accesible y funcional para la evaluación colposcópica de mujeres con citologías anormales, (6) diagnóstico adecuado, tratamiento y seguimiento de las mujeres con resultados anormales, y seguimiento de las mujeres que han recibido tratamiento para lesiones preinvasoras, (7) comprensión de la comunidad y aceptación, (8) planificación a nivel nacional con un sistema de llamada-rellamada, (9) registro de cáncer para controlar el efecto de los programas de cribado.

b. Nuevas tecnologías

La citología en base líquida (LBC) se introdujo a mediados de 1990 en un intento de mejorar el rendimiento de la citología convencional, y aunque así es, no evita los problemas de infraestructura anteriormente comentados⁵⁹.

La fuerte relación causal entre la infección persistente con VPH-HR y la aparición de CCU ha llevado al desarrollo de una serie de pruebas para la detección de ADN y ARN del VPH, aunque las primeras son las únicas que han sido clínicamente validadas como método de cribado. La detección de VPH-HR se considera potencialmente útil en tres aplicaciones clínicas:

- (1) como prueba de triaje de mujeres con citología equívoca o ligeramente anormal que necesitan de referencia para el diagnóstico y el tratamiento
- (2) como prueba de seguimiento de mujeres tratadas por CIN de alto grado con terapia local ablativa o excisional para predecir la curación o fracaso del tratamiento
- (3) como prueba de detección primaria, sola o en combinación con citología cervical, para detectar lesiones precancerosas y descartarlas en población sana.

La investigación sobre el uso de pruebas de ADN del VPH como método potencial de cribado del CCU se inició a finales de los años 80s. La prueba de detección del ADN del VPH ha sido objeto de numerosos estudios clínicos y ha mostrado tener una sensibilidad superior a la de la citología para la detección de CIN3 y consigue una mayor reducción de CCU⁶⁰. Por este motivo, actualmente, la prueba de ADN se postula como prueba de cribado primaria en mujeres mayores de 30 años y la citología se recomienda como triaje de las mujeres VPH positivas o como prueba adyuvante a la prueba del VPH^{60,61}. La principal preocupación es su baja especificidad, pues no permite distinguir entre infecciones transitorias y persistentes, siendo sólo estas últimas las que se asocian a un mayor riesgo de CIN3 o superior.

En este momento, hay disponibles al menos 120 pruebas comerciales del VPH distintas (y al menos 71 variantes de las pruebas originales). Sin embargo, solamente entre un 10-15% han documentado tener un rendimiento clínico para cualquiera de las indicaciones mencionadas anteriormente. Dos de las pruebas más evaluadas son la Captura de Híbridos de Segunda Generación (HC2) y la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) de consenso con cebador genérico GP5+/6+⁶². Se está trabajando en nuevos métodos que mantengan la misma sensibilidad y aumenten la especificidad como la tipificación del VPH, la metilación del huésped y de los genes virales y nuevos métodos citológicos, tales como la tinción inmunohistoquímica p16 que intenta identificar células en proliferación⁶³.

Los primeros estudios sobre la detección del VPH en muestras de autotoma indican un buen rendimiento de la prueba, por tanto se convierte en una posibilidad real y muy útil en aquellas mujeres que son reacias a acudir a un centro de salud o en aquellos lugares donde las barreras culturales desalientan a realizarse exámenes ginecológicos. Aun así, todavía queda mucho para conseguir buenos dispositivos y mejorar el sistema de recogida y transporte de la muestra.

c. El cribado en países en desarrollo

Aunque como hemos visto, el enfoque del cribado citológico ha tenido éxito en la prevención del CCU en aquellos entornos donde se aplica correctamente, se constata que es excesivamente complejo y costoso para los países en desarrollo. La infraestructura necesaria para la detección eficaz del VPH es sustancialmente menor que para la citología, pero aún así, todavía representa un problema en estos países. Como consecuencia, no existen programas de cribado exitosos en estos países y el CCU sigue siendo un cáncer común entre las mujeres.

En la [Figura 13](#), se muestra la cobertura de cribado tanto cruda como efectiva en 57 países⁶⁴. El estudio se realizó mediante una encuesta a mujeres de 25 a 64 años de edad de base poblacional. Se define como cobertura cruda, la proporción de mujeres elegibles que reportan haberse realizado un examen pélvico con independencia de cuando se realizó el examen, y se define como cobertura efectiva, la proporción de mujeres elegibles que reportan haberse realizado un examen pélvico y un Pap en los últimos 3 años. El análisis muestra que la cobertura del cribado del CCU en los países en desarrollo es en promedio un 19%, frente al 63% en los países desarrollados, y oscila entre el 1% en Bangladesh hasta el 73% en Brasil. Las mujeres mayores y las más pobres que están a mayor riesgo de desarrollar CCU, tienen menor probabilidad de ser cribadas. Los autores concluyen que en los países donde no hay acceso al sistema de salud y sin suficiente infraestructura deben adaptarse diferentes estrategias a las convencionales.

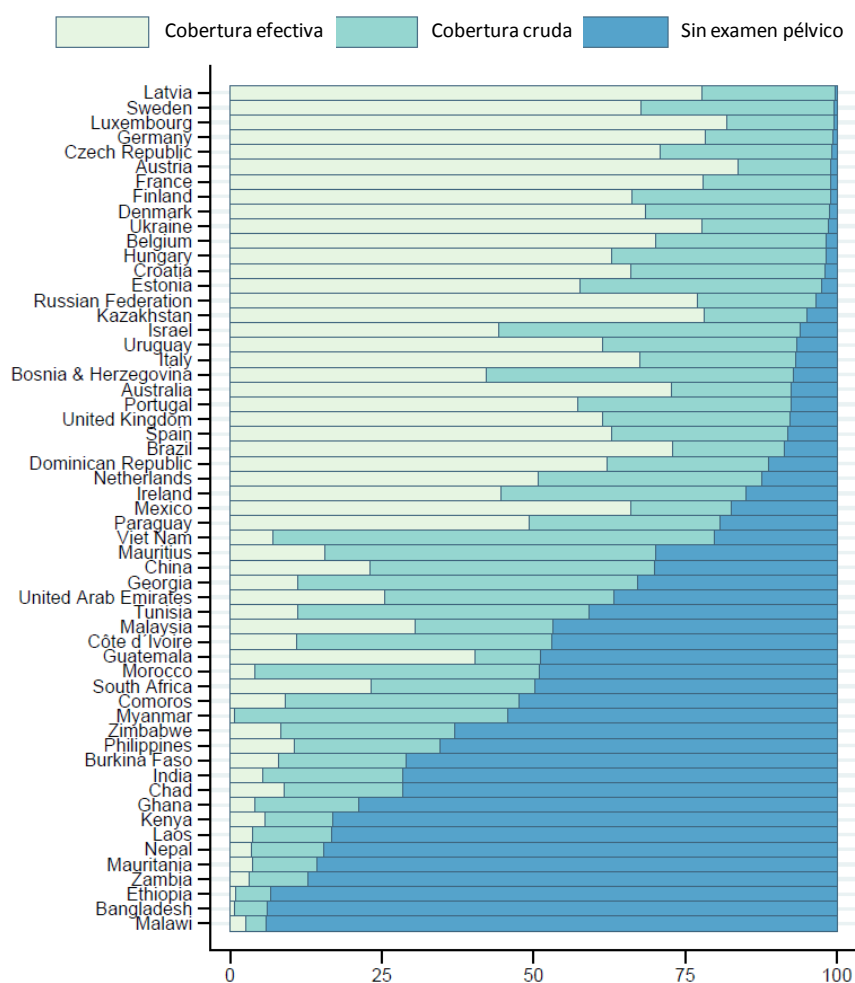


Figura 13. Cobertura de cribado cruda y efectiva en mujeres de 25 a 64 años de edad en 57 países

Cobertura cruda: proporción de mujeres elegibles que reportan haberse realizado un examen pélvico con independencia de cuando se realizó el examen; cobertura efectiva: proporción de mujeres elegibles que reportan haberse realizado un examen pélvico y un Pap en los últimos 3 años.

La falta de infraestructuras y de personal especializado ha llevado a la aparición de métodos de detección de baja tecnología, como la inspección visual con ácido acético (VIA) o la prueba del ADN del VPH de bajo costo (CareHPV®). Estas dos estrategias de cribado han resultado ser efectivas y coste-efectivas en países en desarrollo⁶³. La VIA ha sido ampliamente probada en países de África, Asia y América Latina con resultados variables en términos de precisión en la detección de lesiones. Esta prueba posee ciertas características que facilitan su aplicación en países en desarrollo: es relativamente simple y barata, los resultados están disponibles de inmediato, puede realizarla cualquier personal sanitario después de una mínima formación e infraestructura. La VIA puede ser un punto de partida adecuado para ayudar a la creación de programas de cribado en estos países seguida de tratamiento inmediato para los casos positivos. La Organización mundial de la Salud (OMS) conjuntamente con el Program for Appropriate Technology in Health (PATH) todavía están realizando trabajos de campo sobre la

prueba del ADN del VPH de bajo costo. Esta prueba puede realizarla cualquier personal sanitario con una mínima formación de laboratorio, en cualquier lugar, sin agua corriente ni red eléctrica y las muestras pueden ser recogidas por personal sanitario o por la propia paciente. Además, los resultados son fáciles de interpretar y están disponibles en tan solo dos horas y media, lo que permite, si es necesario, el seguimiento y tratamiento de las lesiones precancerosas en una sola visita.

Todavía se encuentran en una fase preliminar algunos métodos directos basados en la detección de la proteína E6 y/o E7 del VPH. Estas son pruebas simples basadas en enzimoimmunoanálisis en fase sólida (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA) para las que podrían también obtenerse resultados al instante⁶³.

4.2 LAS VACUNAS CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Las vacunas profilácticas del VPH han sido diseñadas para prevenir la infección por los tipos de VPH incluidos en la vacuna. Así pues, las vacunas del VPH disponibles en la actualidad no eliminan infecciones por VPH ya existentes ni tratan patologías asociadas al VPH, aunque se está trabajando en algunas vacunas terapéuticas que hasta el momento han demostrado cierta eficacia clínica en pacientes con neoplasia intraepitelial de vulva de alto grado^{65,66}.

En la actualidad, hay dos vacunas profilácticas del VPH que están siendo ampliamente comercializadas a nivel internacional⁶⁷. La vacuna tetravalente Gardasil® de Merck fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos de América (EE.UU.) en junio de 2006; y en septiembre del mismo año por la *European Medicines Agency* (EMA). Esta vacuna previene de la infección por los tipos del VPH 16, 18, 6 y 11. En septiembre de 2007, se autorizó por la EMA la vacuna bivalente Cervarix® de GlaxoSmithKline (GSK) frente a los tipos 16 y 18; y en octubre de 2009 por FDA. La EMA destaca que, en este momento, los beneficios esperados de estas dos vacunas son sin duda superiores a los riesgos.

Aunque todavía quedan varios aspectos por aclarar sobre las vacunas, los resultados de los ensayos clínicos, han mostrado una alta eficacia en prevenir infecciones y lesiones precancerosas en niñas y mujeres previamente no infectadas con estos tipos en el momento de la vacunación⁶⁶. Además, la vacuna tetravalente ha demostrado ser muy eficaz en la prevención de las VGs. Las tasas de éxito son menores entre aquellas ya expuestas a la infección por VPH, por eso las niñas preadolescentes son el grupo objetivo prioritario. Estas vacunas tienen el potencial para prevenir más del 70% de los CCU y una proporción variable de otros cánceres anogenitales y del tracto digestivo superior, además de los efectos de la vacuna tetravalente en la reducción de las VGs.

En estos momentos, hay más de 120 países que han licenciado alguna de las dos vacunas y al menos 60, mayoritariamente países desarrollados, han introducido parcial o completamente la vacuna del VPH en su programa de inmunización, aunque el total de mujeres vacunadas es todavía muy pequeño⁶⁷.

a. Formulación de la vacunas del VPH

Ambas vacunas usan tecnología recombinante y están preparadas a partir de proteínas estructurales purificadas de L1⁶⁸. Estas proteínas se autoensamblan para formar cápsides vacías de VPH específicas o partículas similares al virus (virus like particles VLPs). Solo las VLPs de L1 han mostrado ser similares tanto en estructura como en inmunogenicidad a los auténticos viriones de papiloma y ser inductores potentes de respuesta de anticuerpos neutralizantes. Las vacunas no contienen productos biológicos vivos ni ADN viral, por lo que no son infecciosas. Ambas vacunas actúan induciendo inmunidad humoral y celular.

b. Administración y poblaciones diana

Según el prospecto de Cervarix® y Gardasil®, ambas vacunas deben ser administradas en una serie de 3 dosis durante un período de 6 meses únicamente mediante inyección intramuscular y preferiblemente en el músculo deltoides del brazo. No se requiere la determinación del VPH antes de administrar la vacuna.

Ambas vacunas están principalmente destinadas a ser administradas a mujeres antes del inicio de la actividad sexual, es decir, antes de la primera exposición a la infección por VPH. La mayoría de los países que han autorizado la administración de estas vacunas recomiendan su uso en mujeres de 9 a 13 años de edad (población diana principal). Algunos programas también incluyen una vacunación adicional de rutina o vacunación de refuerzo temporal de niñas adolescentes mayores o mujeres adultas jóvenes (población diana secundaria compuesta generalmente por mujeres de 14 a 26 años de edad no vacunadas previamente frente al VPH)^{66,69-71}.

Debido a la dificultad y el coste de administrar 3 dosis de la vacuna del VPH a preadolescentes, ha surgido el interés de explorar un calendario con 2 dosis, incluso 1 dosis y intervalos alternativos entre las dosis. Actualmente, hay varios estudios en marcha que evalúan la administración de 2 dosis en la vacuna bivalente, y aunque algunos análisis muestran una alta eficacia con menos de 3 dosis⁷², los datos en este sentido todavía son limitados. Aun así, dos provincias de Canadá y Méjico han adoptado una versión modificada del calendario de 3 dosis con 2 dosis de la vacuna tetravalente en la preadolescencia y una tercera dosis que se administra 5 años después⁷³; y a principios de 2012, Suiza cambió a un régimen de 2 dosis para las mujeres menores de 15 años⁶⁷. Algunos estudios de inmunogenicidad sobre un calendario alternativo a las 3 dosis también sugieren que intervalos más largos entre las dosis no tienen un impacto negativo en los títulos de anticuerpos.

c. Mecanismos de protección e inmunogenicidad

Los niveles de anticuerpos detectados después de una infección natural son bajos y no garantizan la protección contra una futura infección. La vacunación pretende prevenir la infección por VPH de los individuos vacunados mediante la inducción de niveles de anticuerpos séricos neutralizantes que se mantengan por encima del nivel de la infección natural¹. Los anticuerpos séricos alcanzan el punto de infección mediante trasudación y niveles altos de

estos anticuerpos se correlacionan con niveles altos de anticuerpos en el punto de infección que, a largo plazo, indican que es probable que la protección se mantenga. Los anticuerpos neutralizan el virus y evitan que penetre en las células (Figura 14).

Ambas vacunas han mostrado que, tras la administración de las 3 dosis, prácticamente todas las mujeres vacunadas desarrollan una respuesta de anticuerpos a los antígenos de los tipos de VPH incluidos en las vacunas. Sin embargo, todavía no se conoce el nivel mínimo necesario de respuesta de anticuerpos para garantizar la protección frente a la infección.

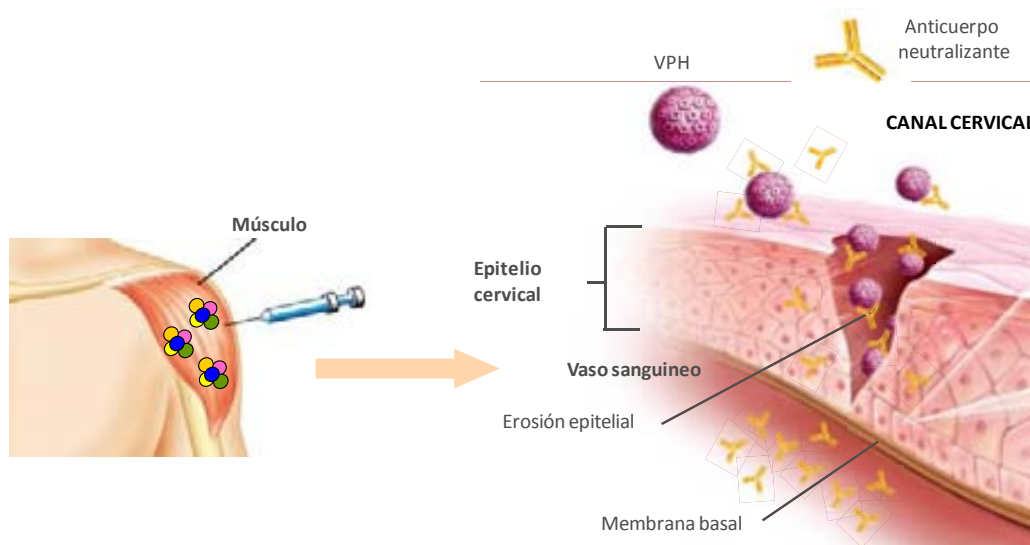


Figura 14. Esquema sobre los mecanismos de protección de la vacuna del VPH

d. Eficacia clínica

Dado que el CCU puede desarrollarse transcurridas décadas después de la infección por el VPH, en los ensayos de vacunación, la incidencia de lesiones precancerosas ha sido aceptada como variable de valoración (*end-point*) en lugar del CCU que por razones éticas se ha descartado como criterio de valoración final⁶⁶.

Ambas vacunas han demostrado una eficacia superior al 98% en mujeres no expuestas al VPH (es decir, no infectadas) y a las que se les ha administrado las 3 dosis de la vacuna para la prevención de lesiones cervicales precancerosas (CIN2 o superior) causadas por los tipos del VPH incluidos en las vacunas. Hasta el momento, se ha demostrado que la eficacia protectora de las dos vacunas se mantiene de forma sostenida durante 10 años.

Además, la vacuna de VPH tetravalente ha demostrado una eficacia de hasta el 100% en la prevención de lesiones precancerosas vaginales y vulvares y una eficacia del 75% en la prevención de lesiones precancerosas anales asociadas a los tipos incluidos en la vacuna (6, 11, 16 o 18). También ha demostrado una alta eficacia en la prevención de VGs en ambos sexos.

Ambas vacunas parecen conferir una protección adicional contra tipos del VPH no incluidos en su composición (protección cruzada), especialmente frente a los tipos del VPH 31 (ambas vacunas), 33 y 45 (vacuna bivalente) que están relacionados filogenéticamente con los VPH 16 y 18.

e. Efectividad

La vacunación del VPH probablemente conducirá a una reducción de las tasas de CCU atribuibles a los VPH 16 y 18, pero esta reducción sólo se observará cuando las cohortes de niñas que han sido y están siendo vacunadas alcancen edades más avanzadas. Por tanto, este impacto sólo se podrá constatar una vez transcurridos varios años o décadas des del inicio de la vacunación.

Sin embargo, ya han comenzado a observarse reducciones en la carga de VGs en el caso de programas que usan la vacuna del VPH tetravalente⁷⁴⁻⁷⁶ y un estudio muestra reducciones de lesiones precancerosas de alto grado⁷⁵. Las VGs son muy contagiosas y se producen poco después de la exposición al VPH, por eso se consideran que son el primer criterio de valoración realmente medible en los individuos vacunados.

Australia fue el primer país que decidió subvencionar un programa de vacunación del VPH para mujeres con edades comprendidas entre los 12 y los 26 años de edad. El programa se inició en abril de 2007 y alcanzó una alta tasa de cobertura (hasta un 80%). A finales del año 2009, publicaron la primera evidencia de impacto en la población de la vacuna tetravalente del VPH en la incidencia de VGs⁷⁴. Se observó una reducción del 25% en mujeres menores de 28 años y del 5% en hombres heterosexuales (Figura 15).

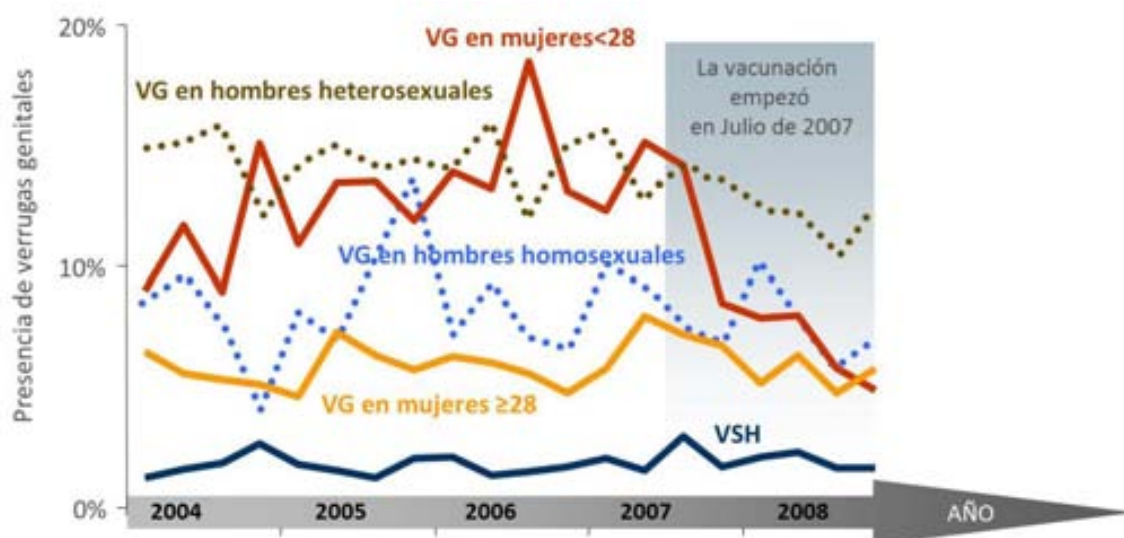


Figura 15. Reducción de verrugas genitales en Australia por trimestre de 2008

Entre 2004 y 2008, asistieron 36.055 nuevos clientes al Centro de Salud Sexual de Melbourne y se diagnosticaron verrugas genitales en 3.826 (10,6%, IC 95%: 10,3 - 10,9). La proporción de mujeres menores

de 28 años con diagnóstico de verrugas disminuyó en un 25,1% (95% IC: 30,5% - 19,3%) por trimestre en el 2008 y del 5% (95% IC: 0,5% a 9,4%) en hombre heterosexuales.

Abreviaturas: VG: verrugas genitales, VHS: virus del herpes simple

Dinamarca introdujo en el programa de vacunación la vacuna tetravalente del VPH en el año 2009 a niñas de 12 años y vacunación de rescate para niñas de hasta 15 años, con una cobertura del 80-85%. La incidencia global de VGs en las mujeres aumentó significativamente hasta 2007, seguido de un descenso medio anual del 3,1% (IC 95%: -5,5 a -0,7)⁷⁷. Estratificando por edad, esta disminución solo se observa en mujeres jóvenes de 16-17 años en las que la desaparición de VGs fue prácticamente total (variación porcentual anual de -45,3%, IC 95%: -55,8 - -33,3). En los hombres, la incidencia ha aumentado en un 6,2% anual desde 2004 (IC 95%: 4,6 a 7,8).

A mediados de 2011, Brotherton et al⁷⁵ registraron una disminución progresiva en la incidencia de anomalías histopatológicas de alto grado (HGAs, definidas como neoplasias cervicales intraepiteliales de grado 2 o superior, o adenocarcinomas in situ) del 0,38% (IC 95%: 0,61 - 0,16) en niñas menores de 18 años (Figura 16).

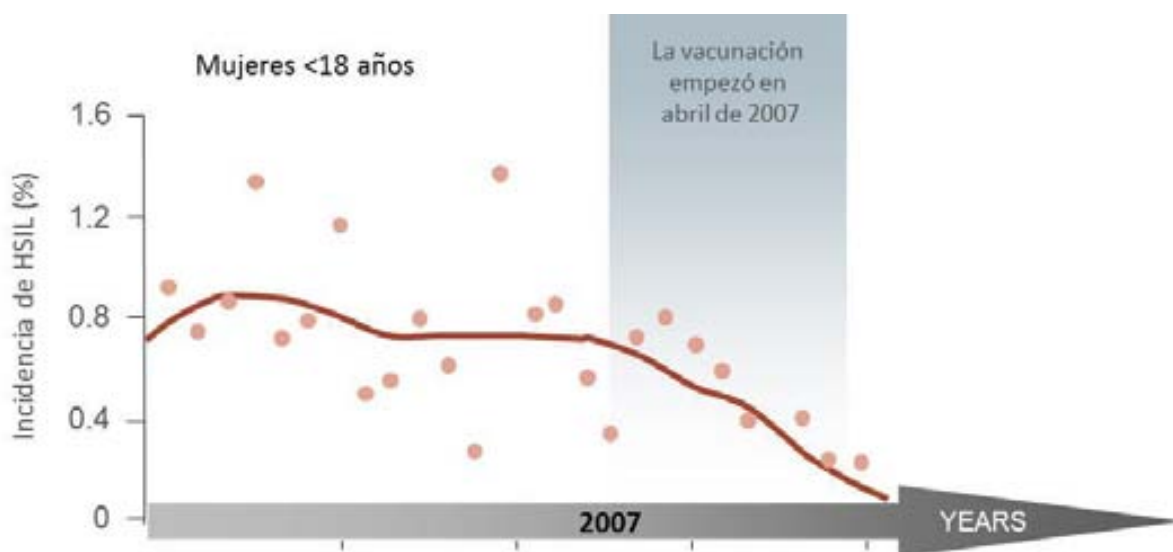


Figura 16. Reducción de anomalías histopatológicas de alto grado en Australia desde la implementación de la vacuna del VPH en el 2007

Anomalías de alto grado del cuello uterino en mujeres menores de 18 años. La incidencia de lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (puntos) se define como el número de nuevos diagnósticos en un plazo de 3 meses por cada 100 mujeres evaluadas. Las incidencias predichas se muestran con una línea. El área sombreada indica la introducción de la vacunación del VPH.

Abreviaturas. HSIL: lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado

f. Reactogenicidad y seguridad

Los datos reportados por los exhaustivos ensayos clínicos y por los estudios de seguimiento tras la comercialización de ambas vacunas han demostrado que tienen excelentes perfiles de seguridad tanto en mujeres como en hombres, similares a los de otras vacunas comúnmente administradas. Sin embargo, deben tomarse ciertas precauciones en mujeres embarazadas y en individuos inmunodeprimidos.

Los efectos secundarios más comunes comunicados son dolor local en el lugar de la inyección, inflamación y eritema. Otros efectos adversos sistémicos comunicados incluyen fiebre, náuseas o mareos, fatiga, dolor de cabeza y mialgias. Tras la vacunación, los desmayos son comunes, especialmente en adolescentes, aunque se dan con la misma frecuencia en los grupos control que en los grupos a los que se les ha administrado la vacuna de VPH. Las tasas de anafilaxis reportadas son bajas y similares a las observadas en otras vacunas. Sólo tres de cada 100.000 personas vacunadas han presentado efectos secundarios de relevancia tras la vacunación como pueden ser los causantes de discapacidad u otras condiciones médicas graves. No se han demostrado vínculos causales entre la vacunación de VPH y el desarrollo de síndrome de Guillain-Barre, patologías autoinmunes, o casos de muerte tras la administración de la vacuna del VPH.

g. Implementación en los países en desarrollo

Con la introducción de la prevención primaria de la infección por el VPH mediante la vacunación, se ha creado un nuevo paradigma para la prevención del CCU, sin embargo, el uso y la implementación generalizada de las vacunas profilácticas plantean diferentes desafíos en el contexto de los países en desarrollo.

Como ya hemos comentado, las dos vacunas están actualmente autorizadas para su uso en muchos países del mundo, pero debido a requerimientos de importación, distribución y otras regulaciones así como negociaciones en el precio, la autorización no implica su comercialización. En los países en desarrollo, la primera barrera evidente para la implementación de la vacunación del VPH es el precio de la vacuna. La serie de 3 dosis de la vacuna se estima cuesta entre los 300-400€ en Europa y los EE.UU., y aún basándonos en precios de licitaciones públicas que podrían llegar a reducciones del 70%, quedaría fuera del alcance de estos países.





SECCIÓN 2. LOS MODELOS DE COSTE-EFECTIVIDAD EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO EN PAÍSES EN DESARROLLO

5. INTRODUCCIÓN

Predecir el impacto económico y sanitario a nivel poblacional de un programa de prevención de CCU es complejo por diversos motivos. En primer lugar, el largo periodo de latencia desde la infección hasta la enfermedad abarca varias décadas y por tanto, los mejores datos disponibles provenientes de estudios de campo se basan en variables intermedias. En segundo lugar, resultaría imposible evaluar todas las posibles estrategias y parámetros de un programa de prevención mediante un ensayo randomizado. Y finalmente, la realización en algunos casos de ensayos clínicos controlados no sería éticamente viable.

Añadir una nueva vacuna al programa de inmunización nacional tampoco resulta trivial y requiere considerar la carga prevenible de la enfermedad, el valor relativo de la vacuna comparado con el uso alternativo de los mismos recursos, la viabilidad, la probabilidad de aceptación pública, el apoyo político a una vacuna contra una enfermedad de transmisión sexual, y no menos importante, la capacidad de alcanzar alta cobertura en jóvenes preadolescentes.

La cuestión de cómo utilizar el cribado en el contexto de la vacunación añade todavía mayor complejidad. Debe tenerse en cuenta que la vacunación y el cribado son aplicables a grupos de edad diferentes, requieren recursos monetarios que pueden tener diferentes procedencias aunque están sujetos a cuestiones operacionales conjuntas, son dependientes de diferentes grados de infraestructura y extender la cobertura de cada uno podría variar entre países, incluso dentro de un mismo país.

Como veremos, los modelos analíticos de decisión pueden ser herramientas útiles para abordar estas cuestiones. Estos modelos comparan las consecuencias y costes esperados de diferentes opciones, sintetizando la información de múltiples fuentes y aplicando técnicas matemáticas. En los últimos años, se ha incrementado el uso de estos modelos para simular la carga de enfermedades con el fin de evaluar los beneficios y los costes económicos de diversas intervenciones, una información que cada vez más demandan las autoridades sanitarias. Estos modelos ofrecen un enfoque explícito, cuantitativo y sistemático de problemas reales complejos para la toma de decisiones en condiciones de incertidumbre entre varias alternativas con diferentes perspectivas, beneficios y desventajas.

Los análisis de coste-efectividad (CEA) son modelos analíticos de decisión que se caracterizan por analizar a la vez las consecuencias sanitarias y económicas de las distintas intervenciones. Conceptualmente, los CEA evalúan cuánto puede mejorar la salud de la población por cada unidad monetaria gastada en una estrategia concreta comparado con un uso alternativo de los mismos recursos. Desde un enfoque utilitarista de las políticas de salud pública, los CEA buscan maximizar la salud de la población general a un menor coste.

Así pues, la simulación mediante modelos matemáticos de la historia natural del VPH y el CCU integrando los mejores datos biológicos, epidemiológicos, económicos y conductuales puede

ayudar a la toma inicial de decisiones en la comparación de diferentes estrategias de prevención primaria y secundaria e identificar aquellos factores más susceptibles de influir en el resultado. La información que mayoritariamente demandan las autoridades sanitarias en relación a las estrategias de prevención del CCU son el valor relativo de la inversión en vacunación comparado con el cribado, de las sinergias que podrían surgir con el uso de ambas modalidades y de cuál es la “mejor opción” para tener un programa de prevención de CCU sostenible. Organizaciones como la OMS, la Global Alliance for Vaccines and Immunisation (GAVI) o la Pan American Health Organization Revolving Fund (PAHO), también solicitan información sobre el coste financiero y el coste-efectividad de la vacunación del VPH en preadolescentes para establecer recomendaciones políticas sobre la inmunización en países en desarrollo.

En este proyecto se han utilizado diferentes análisis de coste-efectividad (CEA) con modelos de diferentes complejidades según la disponibilidad de datos, y así poder evaluar el impacto sanitario y económico de la implementación de la vacunación contra los tipos del VPH 16 y 18 en países en desarrollo.

6. OBJETIVOS

Como hemos visto en la sección 1, el CCU afecta desproporcionadamente a las mujeres jóvenes en países en desarrollo, donde se estima que ocurren el 85% de los casos mundiales. Así pues, podemos considerar que el CCU es un paradigma de desigualdad mundial en salud afectando a las mujeres jóvenes de los países más pobres y poblaciones más desfavorecidas. Ante la dificultad o en algunos casos el fracaso de la implementación de programas de cribado en países en desarrollo, la vacuna del VPH abre nuevas puertas para la prevención del CCU.

Los objetivos generales de este proyecto son

- 1) Estimar el coste-efectividad de la vacunación por VPH 16/18 en niñas preadolescentes en países en desarrollo.
- 2) Estimar el coste-efectividad del cribado de CCU mediante diferentes métodos de detección (citología, VPH, VIA) en mujeres adultas en países en desarrollo.
- 3) Estimar el coste-efectividad de ambas estrategias conjuntas.
- 4) Evaluar ciertos parámetros de la vacunación y del cribado como el coste de la vacuna, coberturas de vacunación y cribado y métodos de detección de cribado, para ayudar a la toma de decisiones en la prevención del CCU en países en desarrollo.

Para realizar el proyecto, se han utilizado dos modelos matemáticos que difieren básicamente en las asunciones analíticas y de vacunación, y por tanto en su grado de complejidad: el modelo de microsimulación y el modelo simple de cohortes.

El modelo complejo de microsimulación necesita gran cantidad de datos epidemiológicos, no siempre disponibles para todos los países. Este modelo permite evaluar diferentes estrategias de vacunación y cribado, así como la combinación de ambas estrategias.

Los objetivos específicos para aquellos países en que se utiliza el modelo de microsimulación son:

1. Recopilar información sobre los mejores datos epidemiológicos para estos países: prevalencia según edad de VPH específica por tipo en mujeres con citología normal, prevalencia de lesiones cervicales según edad, prevalencia de tipos de VPH en lesiones cervicales e incidencia de cáncer invasor según edad.
2. Recopilar información sobre costes de cribado y vacunación para los países analizados, incluyendo tanto los costes del paciente como los costes programáticos.

-
3. Evaluar y comparar el coste-efectividad de diferentes alternativas de prevención del CCU. Las estrategias evaluadas son:
 - a. El cribado de mujeres entre los 30 y 45 años de edad según diferentes frecuencias (de 1 a 5 veces a lo largo de la vida) y pruebas de cribado (Pap, VPH, VIA).
 - b. La vacunación del VPH 16/18 de niñas menores de 11 años de edad.
 - c. La combinación de ambas estrategias.
 4. Identificar los factores más influyentes en cuanto a la efectividad, viabilidad, sostenibilidad y accesibilidad de las diversas alternativas.

El modelo simple de cohortes simplifica las asunciones con el propósito de que pueda utilizarse en países con datos epidemiológicos limitados. Este modelo sólo permite evaluar la estrategia de vacunación.

Los objetivos específicos para aquellos países en que se utiliza el modelo básico son:

1. Recopilar información sobre los mejores datos epidemiológicos para estos países: incidencia de cáncer invasor según edad y prevalencia de los VPH 16/18 en cáncer invasor.
2. Evaluar el coste-efectividad de la vacunación de VPH 16/18 de niñas menores de 11 años de edad.

7. METODOLOGÍA

7.1. VISIÓN GENERAL

Para poder evaluar las consecuencias sanitarias y económicas esperadas por la vacunación contra los tipos VPH 16/18 en países en desarrollo, se han utilizado dos modelos matemáticos de diferentes complejidades según la disponibilidad de datos en cada país: el modelo de microsimulación y el modelo simple de cohortes. Estos dos modelos difieren básicamente en asunciones analíticas y de la vacuna que se describen ampliamente en varios artículos⁷⁸⁻⁸¹.

El *modelo de microsimulación* de la historia natural de CCU e infección por VPH es un modelo estocástico complejo que necesita para su ejecución gran cantidad de datos epidemiológicos que no siempre están disponibles para todos los países^{78,79}. Este modelo permite evaluar diferentes estrategias de vacunación y cribado, así como la combinación de ambas. Debido a la incertidumbre en la mayoría de asunciones tomadas para construir el modelo y realizar los análisis, se llevan a cabo análisis de sensibilidad que permiten variar los parámetros clave⁸².

El *modelo simple de cohortes* es un modelo más sencillo que simplifica algunas asunciones de la historia natural de la enfermedad de manera que se pueda utilizar en aquellos países con datos epidemiológicos limitados⁸⁰. Este modelo sólo permite evaluar la estrategia de vacunación. Dada la simplificación del modelo, se verifican algunos resultados con los del modelo de microsimulación

7.2. MODELOS ANALÍTICOS

a. Modelo de microsimulación

DESCRIPCIÓN: El modelo de microsimulación ([Figura 17](#)) es un modelo individual de Markov que utiliza para el análisis simulaciones de Monte Carlo. Este modelo simula la historia natural de la infección por VPH y enfermedad cervical, así como de diferentes estrategias de vacunación y cribado, permitiendo la comparación del impacto sanitario y económico entre las diferentes alternativas preventivas. El modelo construido se caracteriza por incluir la infección por todos los tipos de VPH agrupados en categorías, representar la incidencia del VPH en función de la edad, seguir la historia individualizada de cada mujer (por ejemplo, vacunación, cribado, tratamiento o anomalías previas) y poder adaptar estrategias de prevención secundaria complejas.

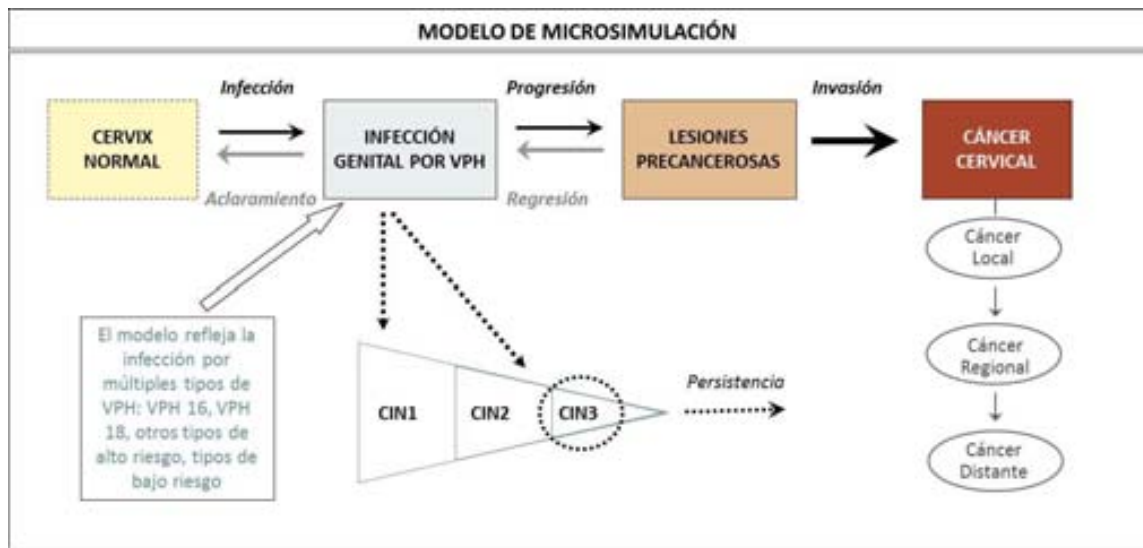


Figura 17. Esquema del modelo de microsimulación que evalúa el impacto sanitario y económico esperado con la vacunación contra los VPHs 16/18 y el cribado en países en desarrollo

El modelo llamado de microsimulación es un modelo individual de Markov que utiliza simulación de Monte-Carlo. La historia natural de la enfermedad en una mujer se representa de forma individual como una secuencia de transiciones entre estados de salud que se excluyen mutuamente. Los estados de salud incluyen el estado de infección por el VPH, el grado de neoplasia cervical intraepitelial y el cáncer de cuello de útero. El estado de salud que refleja la infección por VPH se estratifica por tipos específicos individuales o por grupos de tipos (por ejemplo, tipos de alto y de bajo riesgo del VPH), los estados que reflejan lesiones precancerosas se estratifican por grado específico (CIN 1, CIN 2-3) mientras que los estados de cáncer se estratifican según disponibilidad de datos en estadio I-IV o local, regional y distante.

Abreviaturas. VPH: virus del papiloma humano; CIN (1-3): neoplasia intraepitelial cervical de grado 1-3; CCU: cáncer de cuello de útero

PROCEDIMIENTO: Mediante este modelo estocástico se simulan 1 millón de niñas que son seguidas a lo largo de sus vidas de forma individual desde la edad de 9 años. La historia natural de la enfermedad en una mujer concreta se representa como una secuencia de transiciones mensuales entre estados de salud mutuamente excluyentes. Los estados de salud son la infección por el VPH, CIN y el CCU. Los estados de salud que reflejan la infección por el VPH se estratifican por tipos individuales (VPH 16, VPH 18) o según grupos de tipos de VPHs (VPH 16-18, otros tipos de alto riesgo y tipos de bajo riesgo), los estados que reflejan CIN se estratifican por grado específico (CIN 1 y CIN 2-3), mientras los estados de salud que reflejan neoplasia se dividen según disponibilidad de datos en estadio I-IV o en local, regional y distante.

Los movimientos entre estados de salud ocurren según las llamadas probabilidades de transición que dependen del tipo de VPH, edad, historia previa de infección por VPH, tratamiento previo por CIN y patrones de cribado. La probabilidad de un suceso solo depende del suceso anterior (asunción Markoviana de falta de memoria). Muchas mujeres adquirirán

una infección por el VPH dependiendo de la edad y aunque la mayoría aclararán la infección, algunas de ellas desarrollarán anomalías cervicales y algunas progresarán a lesiones de alto grado (CIN2-3). La mayor parte de mujeres con infección persistente que evolucionan a lesiones cervicales, regresan espontáneamente, aunque un pequeño porcentaje de lesiones CIN2-3 progresa a cáncer invasor. Las mujeres con CCU pueden ser identificadas como resultado de síntomas eventuales que necesiten de atención médica o anomalías detectadas mediante cribado, mientras otras anomalías permanecen sin detectar y progresan a estadios más avanzados. Todas las mujeres están sujetas a tasas de supervivencias específicas por estadio y se enfrentan a un riesgo de muerte por otras causas (mortalidad competitiva).

El modelo se considera estocástico por que mediante un generador de números aleatorios y las probabilidades de transición se determinan la secuencia de cursos clínicos que sigue cada mujer hasta su muerte. Para cada mujer se registra la trayectoria clínica, la duración del tiempo transcurrido en cada estado y el coste asociado. Posteriormente, estos resultados individuales, se utilizan para calcular medidas poblacionales tales como costes promedios a lo largo de la vida o la esperanza de vida poblacional. La simulación de 1 millón de niñas proporciona estimaciones relativamente estables de resultados clínicos y económicos a largo plazo para cada estrategia.

DATOS: Los datos biológicos para construir la historia natural de la infección por VPH y CCU se extraen de los mejores datos disponibles de la literatura, independientemente de donde proviene el estudio pues se asume que la historia natural es universal. Para cada uno de estos parámetros se encuentra un rango plausible de valores. Sin embargo, los datos epidemiológicos y económicos dependen de la población que se estudia, y por tanto, una vez construido el modelo base, éste se calibra a datos específicos del país. Los datos epidemiológicos requeridos para este modelo son la prevalencia del VPH por edad y tipo específica en mujeres con citología normal, prevalencia de lesiones CIN1 y CIN2-3 por edad, prevalencia de tipos del VPH en lesiones CIN1, CIN2-3 y cáncer, y la incidencia de CCU por edad.

CALIBRACIÓN: Con los rangos definidos anteriormente para cada parámetro, se seleccionan valores al azar para cada parámetro y se combinan generando millones de conjuntos de parámetros de la historia natural. Posteriormente se realizan 100.000 simulaciones de la historia natural para cada conjunto de parámetros y se seleccionan aquellos que se consideran con mejor ajuste según la proximidad a los datos epidemiológicos específicos del país evaluado. La cantidad de conjuntos de parámetros seleccionados variará para cada país.

RESULTADOS: Para incorporar el efecto de la incertidumbre de los parámetros (llamada incertidumbre de segundo orden), se realizan los análisis de coste-efectividad utilizando este grupo de “conjuntos de parámetros de buen ajuste”. Con los resultados obtenidos para cada conjunto se calculan, por ejemplo, la reducción media en el riesgo de CCU o el coste promedio por mujer a lo largo de la vida.

APLICACIÓN: Mediante el modelo de microsimulación se han evaluado la vacunación y el cribado de 3 países de Asia (India⁸¹, Vietnam⁸³ y Tailandia⁸⁴), 6 países de Sudamérica (Perú, Méjico, Chile, Brasil, Colombia y Argentina)^{79,85} y 5 países del África oriental (Kenia, Mozambique, Tanzania, Uganda y Zimbabue)⁸⁶.

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD: El análisis de sensibilidad consiste en repetir los análisis variando las asunciones críticas para así poder evaluar el efecto de estos cambios en los resultados finales. Por ejemplo, el precio de la vacuna o la sensibilidad de alguna prueba cribado.

b. Modelo simple de cohortes

DESCRIPCIÓN: El *modelo simple de cohortes* es un modelo estático de simulación de cohortes basado en una estructura similar a un árbol de decisión que se programó utilizando Microsoft® Excel y Visual Basic for Applications. A diferencia del modelo de microsimulación, este modelo no simula completamente la historia natural de la infección por VPH y CCU (Figura 18).

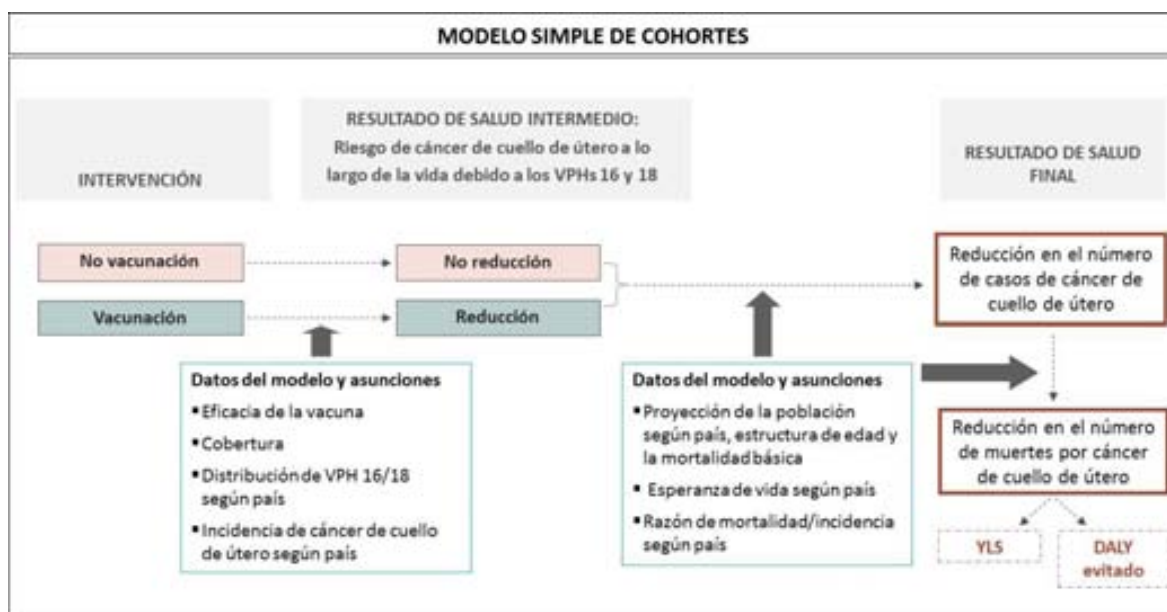


Figura 18. Esquema del modelo simple para evaluar el impacto sanitario y económico esperado con la vacunación por los VPH 16/18 en países en desarrollo

El modelo simple es un modelo de simulación estático de cohortes basado en una estructura similar a un árbol de decisión simple. Este modelo no simula totalmente la historia natural de la infección del VPH y el cáncer de cuello de útero, sino que se basa en varias asunciones simplificadas obtenidas de otros análisis realizados con el modelo de microsimulación. El modelo aplica a la estructura de la población según edad del país específico datos sobre la incidencia del cáncer de cuello de útero según edad, la prevalencia de los tipos de VPH-16/18 en cáncer y asunciones sobre la eficacia y la cobertura de la vacuna. Con este modelo sólo se evalúa la vacunación, pues el cribado requiere un modelo más complejo.

Abreviaturas. VPH: virus del papiloma humano; DALY: años de vida ajustados por discapacidad; YLS: años de vida ganados; CCU: cáncer de cuello de útero

PROCEDIMIENTO: El modelo sigue una sola cohorte de niñas desde la edad de 9 años a lo largo de su vida que basándose en varias asunciones simplificadas respecto al modelo anterior, permite comparar beneficios sanitarios y costes con y sin programa de vacunación. Así pues, en este modelo, la estrategia de vacunación siempre se compara a la no intervención (o historia natural). No se pueden evaluar estrategias de cribado porque requieren de un modelo de simulación más complejo, como el modelo de microsimulación que puede capturar las sinergias entre la vacunación del VPH y el cribado.

DATOS: Los datos epidemiológicos requeridos para la construcción del modelo son la incidencia de CCU por edad y la distribución de los VPH 16/18 en cáncer invasor. Estas estimaciones se aplican a la estructura poblacional por edad según el país y se incorpora la mortalidad en forma de razón de mortalidad/incidencia.

RESULTADOS: Los resultados se obtienen directamente de forma agregada o poblacional como la reducción en el número de casos de CCU.

APLICACIÓN: Mediante el modelo simple de cohortes se ha evaluado la vacunación en 72 países de diferentes regiones definidos por la alianza GAVI⁸⁰ como los países más pobres del mundo, 33 países de Latinoamérica y el Caribe⁸⁵ (6 de los cuales están incluidos entre los 72 países GAVI) y 3 países adicionales de Asia⁸⁷ no incluidos entre los 72 países GAVI.

VERIFICACIÓN Y ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD: Dado que el modelo simple de cohortes utiliza asunciones muy simplificadas, se verifica que los resultados no difieran excesivamente del modelo de microsimulación cuando las asunciones son las mismas. Para ello, se comparan los resultados de los dos modelos para la India y Vietnam. También se realizan análisis de sensibilidad variando las asunciones críticas y así poder evaluar el efecto de estos cambios en los resultados finales.

7.3. ASUNCIONES Y ESTRATEGIAS

La mayor parte de los análisis se realizan con el denominado *caso base* para el que se seleccionan las asunciones más plausibles. Ambos modelos consideran en el caso base que la vacunación ocurre previa al inicio de las relaciones sexuales (entre los 9 y 12 años de edad) con la aplicación de las 3 dosis de la vacuna y suponiendo una alta eficacia a largo plazo (90%-100% de protección contra los CCU asociados a las infecciones por VPH 16 y 18). En la [Tabla 2](#) encontramos un resumen de las principales asunciones y parámetros.

Parámetros/Asunciones	Caso Base	Rango para el análisis de sensibilidad
Tasa de descuento para costes y beneficios sanitarios	3%	0%-5%
Características del programa de vacunación		
Edad de inicio de la vacunación	9	
Cobertura de la población con al menos una dosis	70%	25%-100%
Tasa de abandono por dosis	15%	
Eficacia de la vacunación contra la infección por los VPHs 16/18 (1, 2 y 3 dosis)	30%; 90%; 100%	3 dosis (75%-100%)
Duración de la protección de la vacuna	de por vida	10, 20 años
Características del programa de cribado		
Edad del cribado (1, 2 o 3 veces en la vida)	35; 35-40; 35-40-45	
Cobertura poblacional del cribado	70%	20%-100%
Pérdidas en el seguimiento por visita	15%	
Pruebas de cribado	Citología, VPH y VIA	
Características de las pruebas de cribado		
Prueba de citología		
Sensibilidad	70%-80%	
Especificidad	95%	
Prueba del ADN del VPH		
Sensibilidad	64%-90%	
Especificidad	77%-93%	
Inspección visual con ácido acético		
Sensibilidad	41%-76%	
Especificidad	80%-82%	
Criocirugía		
Criterio de inelegibilidad para la criocirugía ^d		
ADN es normal o positivo para VPH, no CIN	5%	
CIN 1	15%	
CIN 2,3	25%	
Cáncer invasor	90%	
Pérdidas en el seguimiento (por visita)	15%	
Efectividad en mujeres con CIN 1, 2, 3	100%	

Tabla 2. Selección de asunciones y parámetros para el análisis del caso base.

La sensibilidad de las pruebas de cribado depende del grado de la lesión (CIN1, CIN2-3) y del país.

Abreviaturas. VPH: virus del papiloma humano; CIN 1, 2, 3: neoplasia intraepitelial cervical de grado 1, 2, o 3; ADN: ácido desoxirribonucleico; VIA: inspección visual con ácido acético

En el modelo de microsimulación, las estrategias pueden diferir según la prueba de cribado utilizada (citología convencional, prueba del ADN del VPH o VIA), según la frecuencia (1 a 3 veces a lo largo de la vida), según la franja de edad y el número de visitas requeridas (1 a 3) entre el resultado y el tratamiento (resultados iniciales de la prueba, diagnóstico de confirmación y tratamiento si es necesario). Se asume que la citología convencional se realiza en 3 visitas: Pap en la primera visita, resultados en la segunda visita junto con colposcopia y biopsia de las mujeres positivas y tratamiento en la tercera visita. La prueba del ADN del VPH se realiza en 2 visitas: prueba del VPH en la primera visita, los resultados en la segunda visita y aquellas mujeres positivas elegibles para realizar criocirugía se tratan en el mismo día y las que no (por ejemplo, lesiones que abarcan más del 75% del cérvix o se extienden a la pared vaginal) se refieren a un hospital para pruebas diagnósticas y potencial tratamiento. Las pérdidas durante el seguimiento entre visitas se suponen del 15%. El CareHPV® y la prueba de la VIA se realizan en 1 visita, incorporando en el mismo día, la prueba, la detección y el tratamiento de las mujeres con resultados positivos. El caso base considera que se alcanza una alta cobertura de vacunación y cribado, normalmente del 70%.

7.4. COSTES

Los costes relevantes que pueden incluirse en un análisis de CEA dependen de la perspectiva que asume la evaluación. Los pacientes y gestores tienen perspectivas distintas porque trasladan costes de forma diferente. La perspectiva recomendada por las guías de CEA y utilizada en este proyecto es la perspectiva social que incluye todos los costes que afectan a cada uno de los miembros de la sociedad independientemente de quien los pague⁸⁸.

Se incluyen en el análisis, costes médicos directos de las intervenciones (asociados a los recursos propios del sistema de salud, como por ejemplo personal, material, equipo y transporte de muestras) y costes no médicos directos (asociados al salario y la productividad como por ejemplo el transporte de la paciente o el tiempo que emplea la paciente en el traslado o en espera) tanto para las intervenciones de vacunación como las de cribado⁸⁹. No se incluyen costes indirectos. Los costes son diferentes para cada país y pueden encontrarse en los apéndices de los artículos correspondientes.

Todos los costes de los diferentes análisis se expresan en dólares internacionales (\$) de 2005, a excepción de Brasil y Vietnam que son en \$ de 2000. Los dólares internacionales se usan para convertir los costes en moneda local de un país a una unidad estándar (\$ de EEUU), reflejando las diferencias de precios entre los distintos países⁹⁰. Un dólar internacional tiene el mismo poder de compra que un dólar estadounidense en EEUU.

Dado que el precio de la vacuna en los países de bajos recursos es incierto, se calcula lo que denominamos el “coste por niña vacunada”. Este valor es una combinación del coste de las 3 dosis de la vacuna, material fungible, transporte y suministro, administración, asistencia en la inmunización y costes programáticos. Por ejemplo, un coste de 25 \$ por niña vacunada se

compone de 3 dosis de la vacuna a 5 \$ cada una, material fungible a un coste de 2,25 \$, transporte y suministro a 1,31 \$, administración a 1,5 \$, y asistencia en la inmunización más costes programáticos a 4,94 \$. Los análisis se realizan a un coste por niña vacunada de entre 5 \$I (que corresponde a un coste por dosis de 0,55\$) a 450 \$I (130\$ por dosis, coste aproximado en los países desarrollados).

Los costes realmente no se incurren al momento, sino que se distribuyen en el tiempo. La sociedad no valora por igual disponer de recursos para el consumo presente que disponer de los mismos en un futuro. Esto se conoce como tasa de descuento que está sesgada hacia una mayor valoración de los sucesos que ocurren en el presente. En el presente análisis se utiliza una tasa de descuento del 3% anual siguiendo las recomendaciones de diversas guías de evaluación económica^{91,92}.

7.5. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

En el análisis de sensibilidad se repiten los mismos análisis que en el caso base para ciertas estrategias específicas, pero variando los valores de los parámetros más críticos en un rango plausible de valores (Tabla 2). Las asunciones más comúnmente evaluadas son la cobertura de la vacuna y del cribado, la eficacia de la vacuna, la duración de la protección de la vacuna, los costes de la vacuna y del cribado, sensibilidad y especificidad de las pruebas de cribado, la edad de inicio de la vacunación, la edad e intervalos de cribado, la tasa de descuento y los costes de tratamiento.

7.6. EFECTOS EN SALUD Y ECONÓMICOS

Para poder realizar la comparación de distintas intervenciones sanitarias en el modelo de microsimulación, los beneficios sanitarios se expresan como ganancias en la esperanza de vida, reducciones de riesgo del CCU a lo largo de la vida o años de vida ganados (YLS: years of life saved)⁹³. En el modelo simple de cohortes, los beneficios sanitarios se estiman mediante los casos evitados de cáncer invasor, la ganancia en esperanza de vida y los años de vida evitados ajustados por discapacidad (DALYs: disability-adjusted life years averted)^{93,94}. Esta última medida evalúa la salud perdida debido a la enfermedad, teniendo en cuenta la muerte y los años vividos con discapacidad o calidad de vida reducida.

Al igual que los costes, los beneficios sanitarios no tienen el mismo valor si se obtienen en el presente que en un futuro, por tanto, tal como recomiendan las guías de evaluación económica, se aplica la misma tasa de descuento del 3% anual que para los costes^{91,92}.

En ambos modelos, la comparación de estrategias se realiza mediante razones de coste-efectividad incrementales (ICERs)⁹⁵. En el caso del modelo de microsimulación, el ICER se calcula como el incremento de coste (\$I) dividido por el incremento en el beneficio sanitario (en este caso YLS) de una estrategia específica (estrategia 1) comparada con la siguiente estrategia menos costosa (estrategia 2) incluyendo la no intervención. Así pues, las ICERs se expresan como dólares internacionales por años de vida ganados (\$I por YLS o \$I/YLS).

$$ICER = \frac{\text{coste(estrategia 1)} - \text{coste(estrategia 2)}}{\text{beneficio sanitario(estrategia 1)} - \text{beneficio sanitario(estrategia 2)}}$$

En el caso del modelo simple, el ICER se calcula como el incremento de coste (\$I) dividido por el incremento en el beneficio sanitario (en este caso DALYs) de la vacunación comparada con la no intervención. Así pues, las ICERs se expresan como dólares internacionales por años de vida evitados ajustados por discapacidad (\$I por DALY evitado o \$I/DALY evitado).

$$ICER = \frac{\text{coste(vacunación)} - \text{coste(no intervención)}}{\text{beneficio sanitario(vacunación)} - \text{beneficio sanitario(intervención)}}$$

En el cálculo de las ICERs, se excluyen del análisis aquellas estrategias que son más costosas y menos efectivas (denominadas, fuertemente dominadas) o más costosas y menos coste-efectivas (denominadas, débilmente dominadas) que una estrategia alternativa. Aquellas estrategias no dominadas se refirieren como estrategias eficientes o preferidas, y se les asigna un ICER determinado. Aquellas estrategias en que el coste futuro evitado previniendo el cáncer es mayor que el coste de la propia intervención se conocen como estrategias que “ahorran costes” (del inglés cost-saving, CS)⁹⁵.

7.7. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

El coste efectividad de una estrategia mide la relación calidad-precio y cuantifica el beneficio sanitario adicional que se obtiene por cada recurso monetario adicional en comparación con otra estrategia⁹⁵. Una estrategia se considera coste-efectiva si el correspondiente ICER no excede cierto umbral. No hay consenso sobre el umbral adecuado por debajo del cual una estrategia se considera coste-efectiva o con buena relación calidad-precio, pero si existen ciertas recomendaciones como las de The World Health Organisation’s Commission on Macroeconomics and Health que sugieren que una intervención sea considerada “muy coste-efectiva” si el ICER es menor que el producto interior bruto (PIB) per cápita del país analizado, y “coste-efectiva” si el ICER es menor que 3 veces el PIB per capita^{96,97}.

Estrategia muy coste efectiva → ICER < PIB per cápita del país específico

Estrategia coste efectiva → ICER < 3 x PIB per cápita del país específico

Es importante remarcar que un análisis de coste-efectividad es diferente a un análisis que evalúa viabilidad económica. Mientras un análisis de coste-efectividad mide el uso eficiente de recursos (relación calidad-precio), una evaluación de viabilidad económica estima en tiempo real el coste financiero de implementar y sustentar un programa⁹⁵. Aunque ambas informaciones son importantes y a menudo requeridas en la toma de decisiones en países en desarrollo y con profundas limitaciones monetarias, este proyecto tiene como objetivo el análisis de coste-efectividad.

8. RESULTADOS

El análisis finalmente se ha realizado para un total de 99 países en vías de desarrollo, ya sea utilizando el modelo de microsimulación o el modelo simple de cohortes. Para simplificar la presentación de los resultados, algunos análisis se han resumido y agrupado por áreas geográficas: 39 países de África, 33 de Latinoamérica y el Caribe, 25 de Asia-Pacífico y 2 de Europa.

Los resultados obtenidos del modelo simple de cohortes se resumen por área geográfica en la [Figura 19](#) como número de países incluidos en cada región, reducción media de riesgo de cáncer a lo largo de la vida, media de DALYs evitados y rango de las ICERs (\$I por DALY evitado) para la vacunación del VPH 16/18 según diferentes costes por niña vacunada. Las reducciones en el riesgo de CCU y los DALYs evitados se expresan como la media por región. Los ICERs corresponden a una estrategia de vacunación del 70% de una sola cohorte de nacimiento de niñas de 9 años de edad en el año 2007 con una vacuna 100% efectiva, comparada con la no intervención (historia natural). Los análisis se realizaron a un coste por niña vacunada de 5 \$I (0,55\$ por dosis), 10 \$I (2\$ por dosis), 25 \$I (5\$ por dosis), 50 \$I (12,25\$ por dosis), 75 \$I (19,50 \$ por dosis), 100 \$I (26,75\$ por dosis) y 450 \$I (130\$ por dosis) o 430 \$I (120\$ por dosis) para Latinoamérica.

Los principales resultados del modelo de microsimulación se resumen en las [Figuras 20, 21 y 24](#) para África, Latinoamérica y Asia, respectivamente. Ambas presentan las reducciones en el riesgo de CCU a lo largo de la vida y las razones de coste-efectividad incrementales para tres estrategias (vacunación del VPH 16/18, cribado sólo y combinación de vacunación más cribado) a un coste de la vacuna que se consideraría que tiene una buena relación calidad-precio en términos de salud pública en la región específica (10 \$I en África, 25 \$I en Latinoamérica y 10 \$I en Asia).

Dado la gran cantidad y diversidad de resultados, en el presente documento se comentan los más relevantes aunque se pueden consultar tablas de resultados más completos en los artículos correspondientes y sus respectivos apéndices.

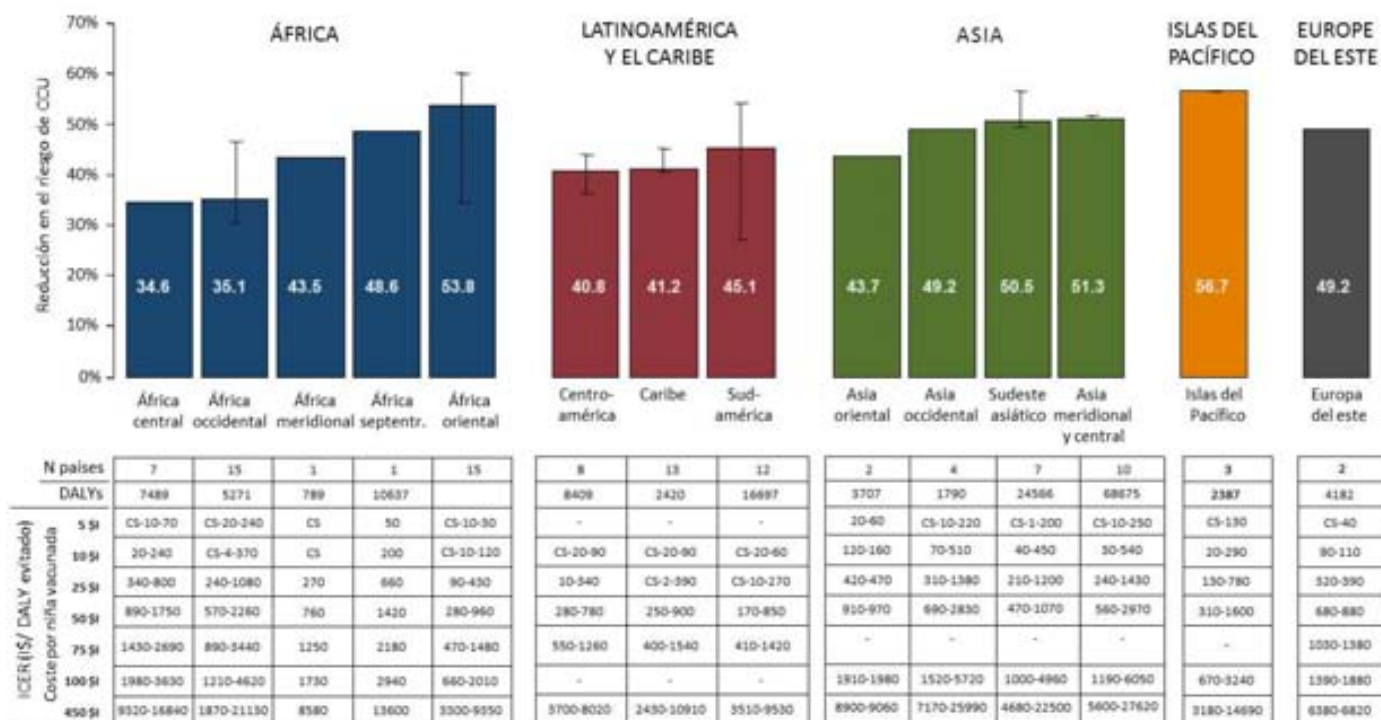


Figura 19. Resultados del modelo simple de cohortes por región

Se muestra el número de países incluidos en el análisis, reducción media de riesgo de CCU, promedio de DALYs evitados y rango de razones de coste-efectividad incremental (\$/ por DALY evitado) para la vacunación del VPH 16/18 según diferentes costes por niña vacunada.

Los países incluidos en el modelo simple de cohortes son:

- **África:** África central (Angola, Camerún, R. Centroafricana, Chad, R.D. del Congo, R. del Congo); África occidental (Benín, Burkina Faso, Costa de Marfil, Gambia, Ghana, Guinea, Guinea-Bissau, Liberia, Malí, Mauritania, Níger, Nigeria, Santo Tomé, Senegal, Sierra Leona, Togo); África meridional (Lesoto); África Septentrional (Sudán); África oriental (Burundi, Comoras, Yibuti, Eritrea, Etiopía, Kenia, Mozambique, Madagascar, Malawi, Ruanda, Somalia, Tanzania, Uganda, Zambia y Zimbabue);
- **America:** Centroamérica (Honduras, Méjico, Belice, Nicaragua, El Salvador, Guatemala, Costa Rica, Panamá); El Caribe (Bahamas, Barbados, Cuba, República Dominicana, Haití, Jamaica, otros países del Caribe - San Cristóbal y Nieves, Santa Lucía, San Vicente y las Granadinas, Antigua y Barbuda, Dominica, Granada-, Trinidad y Tobago); Sudamérica (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Guyana, Paraguay, Perú, Surinam, Uruguay, Venezuela);
- **Asia y Pacífico:** Asia oriental (R.D. Corea, Mongolia); Asia occidental (Armenia, Azerbaiyán, Georgia, Yemen); Sudeste asiático (Camboya, Indonesia, R.D.P. Lao, Myanmar-Birmania-, Timor Leste, Vietnam-Hanói y Ho Chi Minh City-); Asia meridional y central (Afganistán, Bangladesh, Bután, India, Kirguistán, Nepal, Pakistán, Sri Lanka, Tayikistán, Uzbekistán); Islas del Pacífico (Papúa Nueva Guinea, Kiribati, Islas Salomón);
- **Europa:** Europa del Este (R. de Moldavia, Ucrania)

Abreviaturas. ICER = razón de coste-efectividad incremental; DALY: años de vida ajustados por discapacidad; CS (cost-saving): ahorro de costes en comparación con la ausencia de vacunación.

8.1. ÁFRICA

Los 39 países de África analizados con el modelo simple^{80,86} se agrupan en regiones según la clasificación utilizada por la International Agency for Research in cáncer (IARC)¹: África oriental (n=15), África central (n=7), África occidental (n=15), África septentrional (n=1) y África meridional (n=1) (Figura 19). El promedio regional de la reducción media en el riesgo de CCU oscila entre el 35% en África central y occidental hasta el 54% en África oriental. La mayor reducción se alcanza en Etiopía con un 60% y la menor en Senegal con un 31%.

El número promedio de muertes evitadas vacunando a una única cohorte es similar entre África central y occidental con menos de 7.500 muertes evitadas y se triplica en África oriental, donde se encuentra Etiopía y Tanzania. Etiopía es el país con mayor población a riesgo a pesar de que tiene una tasa de incidencia de CCU moderada (tasa de incidencia estandarizada por edad—ASR—por cada 100.000 mujeres a riesgo en el año 2002: 35,9) y proporciona 76.541 DALYs evitados. En cambio, Tanzania es el país con mayor tasa de incidencia de África aunque con menor población que Etiopía (ASR: 68,6) y proporciona 50.119 DALYs evitados.

Las ICERs se muestran según siete costes por niña vacunada (\$I 5, \$I 10, \$I 25, \$I 50, \$I 75, \$I 100, y \$I 450) (Figura 19). A un coste de 5 \$I y 10 \$I por niña vacunada, la vacunación es muy coste-efectiva en los 39 países africanos elegidos como países GAVI, de acuerdo con el criterio del PIB. Las ICERs aumentan sustancialmente a medida que incrementa el coste de la vacuna. En África oriental, a un coste de 25 \$I por niña vacunada, el coste por DALY evitado es de entre 90-430 \$I, y a un coste de 50 \$I por niña vacunada es de entre 280-960 \$I. En África central, a un coste de 50 \$I por niña vacunada, la mayoría de los países superan los 1.000 \$I por DALY evitado. Cuando el coste de la vacuna es superior a los 400 \$I, todos los países africanos exceden los 3.000 \$I por DALY evitado (con excepción de Sierra Leona con 1.870 \$I por DALY evitado) y 10 de ellos superan los 10.000 \$I por DALY evitado.

Los resultados de los modelos de microsimulación⁸⁶ para Kenia, Mozambique, Tanzania, Uganda y Zimbabue son similares tanto en términos de resultados sanitarios como en coste-efectividad (Figura 20). La reducción media en el riesgo de cáncer a lo largo de la vida obtenida mediante la vacunación (gráfico de barras) varía del 36% en Kenia al 45% en Zimbabue. La vacunación seguida de cribado una vez en la vida a la edad de 35 años mediante la prueba de ADN del VPH añade entre un 6-7% de reducción. La estrategia de cribado más eficiente es la de aplicar 3 veces a lo largo de la vida la prueba de ADN del VPH.

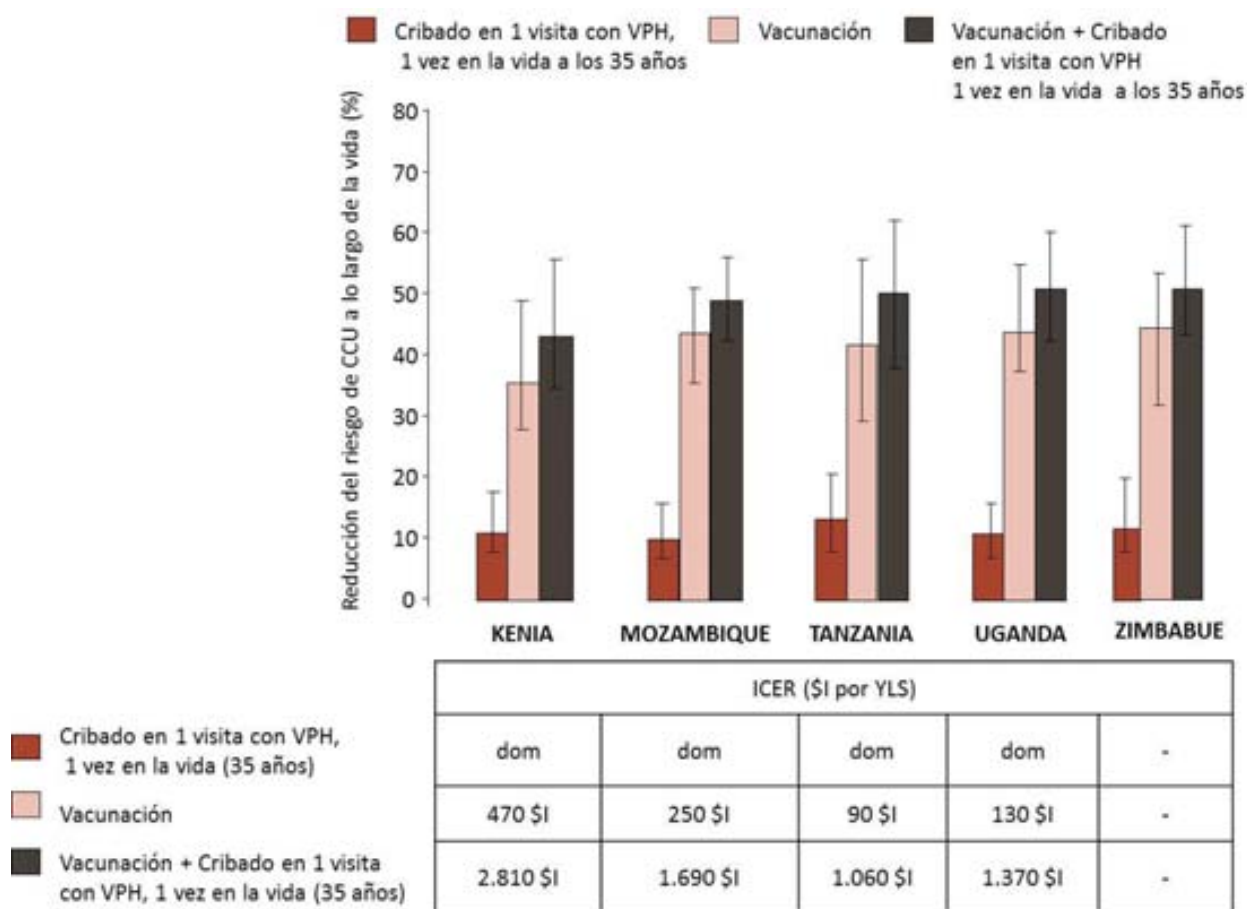


Figura 20. Resultados del modelo de microsimulación para África a un coste por niña vacunada de 10 \$I: reducción media en el riesgo de CCU y razones de coste-efectividad para la vacunación del VPH 16/18 y algunas estrategias de cribado solas y combinadas con vacunación

VACUNACIÓN. 70% de cobertura de la población femenina con 3 dosis administradas a los 12 años, la vacuna es 100% eficaz contra las infecciones por los tipos 16 y 18, y proporciona inmunidad de por vida.

CRIBADO. 70% de cobertura de la población femenina mediante la prueba del VPH en 1 visita en la que la prueba y los resultados se obtienen en la primera visita y se trata en el mismo día las mujeres positivas.

RESULTADOS. Todos los resultados se presentan en dólares internacionales (\$I) de 2005. Los resultados de coste-efectividad en \$I por año de vida ganado se calculan a un coste por niña vacunada de 10 \$I (2 \$ por dosis). Dado que el dólar de Zimbabwe fue discontinuo durante el 2009 debido a una severa hiperinflación, no se pueden reportar los resultados de coste-efectividad para Zimbabwe.

UMBRAL DE CEA. Según PIB per cápita de 2008 en \$I: Kenia (1.470 \$I); Mozambique (791 \$I); Tanzania (1.167 \$I); Uganda (1.077 \$I) ^{22,23}.

Abreviaturas. ICER: razón de coste-efectividad incremental; VPH: prueba de ADN del virus del papiloma humano; dom: se consideran estrategias dominadas por que son más costosas y menos efectivas o tienen una mayor ICER que las opciones más efectivas.

La vacunación tiene una ICER menor que el PIB per cápita específico para cada país siempre y cuando el coste por niña vacunada sea menor a 10 \$I. La estrategia que salvaría más vidas sería la vacunación seguida de la prueba de ADN del VPH y se consideraría que tiene una muy buena relación calidad-precio si el coste por niña vacunada estuviera entre los 10 \$I y los 25 \$I.

8.2. LATINOAMÉRICA

Los 33 países de Latinoamérica analizados con el modelo simple^{80,85} se agrupan en regiones según la clasificación utilizada por la IARC⁵²: Centroamérica (n = 8), El Caribe (n = 13) y Sudamérica (n = 12) (Figura 19). El promedio regional de la reducción media en el riesgo de CCU es alrededor del 41% en Centroamérica y el Caribe, y del 45% en Sudamérica. La mayor reducción se alcanza en Argentina con un 54% y la menor en Bolivia con un 27%.

El número promedio de muertes evitadas vacunando a una única cohorte es mayor en Sudamérica que en Centroamérica y el Caribe, pero individualmente, dos países con tasas de incidencia moderadas acumulan casi la mitad tanto de las muertes evitadas como de la población a riesgo en Latinoamérica: Brasil (ASR: 23,4 y 94.577 DALYs evitados) y Méjico (ASR: 29,5 y 42.886 DALYs evitados). Si añadimos los DALYs evitados esperados para Colombia, Perú, Venezuela, Chile y Argentina representan casi el 80% de Latinoamérica.

Las ICERs se muestran para cinco costes por niña vacunada 10 \$I, 25 \$I, 50 \$I, 75 \$I y 430 \$I) (Figura 19). Los ICERs aumentan sustancialmente a medida que incrementa el coste de la vacuna y el patrón es muy similar en las tres regiones. Asumiendo un coste por niña vacunada de 10 \$I, la vacuna ahorra costes (cost-saving) en 26 de los 33 países. A un coste por niña vacunada de 25 \$I, el coste por DALY evitado es de menos de 390 \$I para todos los países, menos de 900 \$I a 50 \$I y menos de 1.540 \$I a 75 \$I. Cuando el coste por niña vacunada es superior a 400 \$I, la mayoría de los países superan los 5.000 \$I por DALY evitado y alcanza los 10.910 \$I en las Bahamas.

Los resultados de los modelos de microsimulación^{79,85} para Argentina, Brazil, Chile, Colombia Méjico y Perú son similares tanto en términos de resultados sanitarios como en coste-efectividad (Figura 21). La reducción media en el riesgo de cáncer a lo largo de la vida obtenida mediante la vacunación varía entre países (gráfico de barras) entre el 40% en México al 55% en Argentina, dependiendo de la incidencia, la proporción atribuible al VPH 16 y 18 y la estructura de la población según edad. El cribado es sinérgico con la vacunación y cuando se añade el cribado tres veces a lo largo de la vida mediante la prueba del ADN del VPH a la vacunación preadolescente, el modelo proyecta una reducción del 25-30% de mortalidad adicional, dependiendo de la prueba de cribado seleccionada oscila entre el 55% en Perú al 69% en Argentina. El cribado sin vacunación alcanza siempre reducciones menores, entre el 22%-31%, dependiendo del país y de la prueba de detección seleccionada (ver artículos correspondientes).

A 25 \$I por niña vacunada, la vacunación del VPH oscila desde ahorrar costes a 110 \$I por YLS, en comparación con la no intervención (Figura 21). En las tablas del apéndice del artículo

correspondiente, observamos que a 50 \$I por niña vacunada, la vacunación se considera coste-efectiva (rango de 70 \$I por YLS en Colombia a 590 \$I por YLS en México), asumiendo un umbral de coste-efectividad inferior al PIB per cápita de cada país. Cuando el coste por niña vacunada supera los 100 \$I, la estrategia combinada de vacunación más cribado a las edades de 35, 40 y 45 años domina la vacunación. Las ICERs de la estrategia combinada aumentan a medida que aumentan los costes de la vacunación y cuando el coste por niña vacunada es superior a 300 \$I, las ICERs se triplican oscilando entre 3.170 \$I por YLS en Colombia a 7.070 \$I por YLS en Perú y México, en comparación con la siguiente mejor estrategia (ver artículo y apéndice correspondiente).

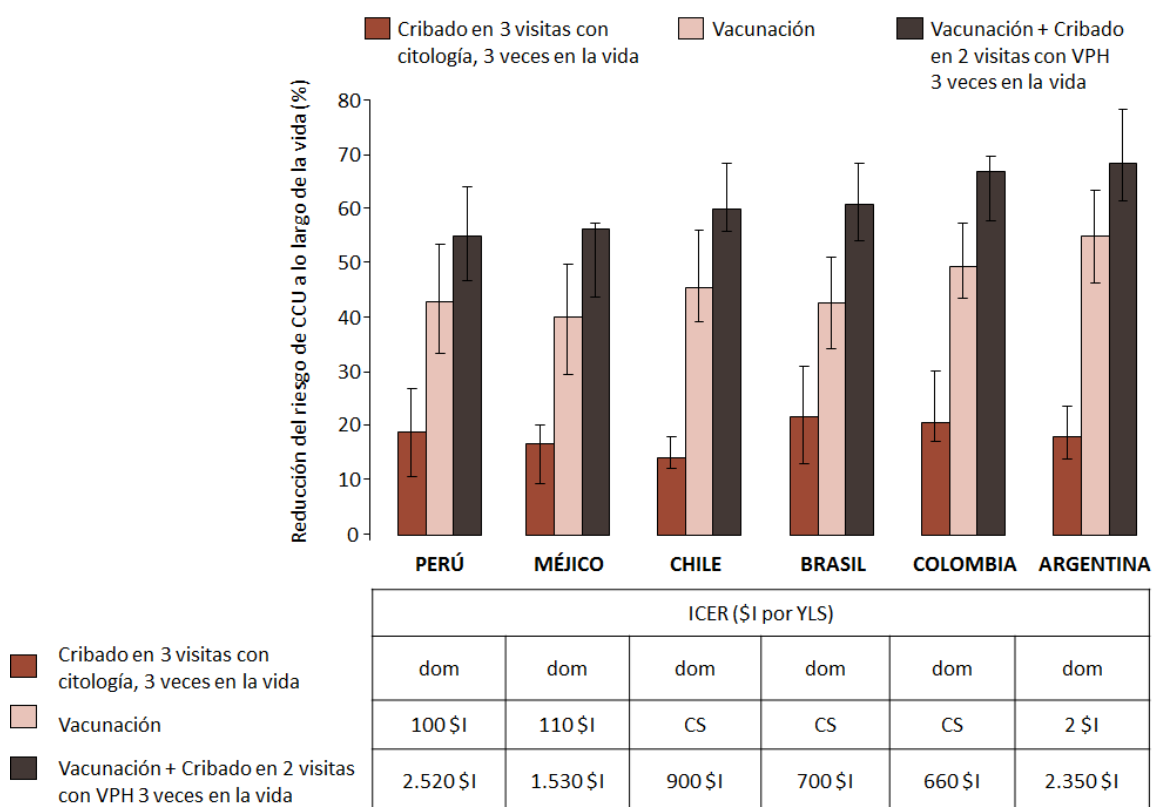


Figura 21. Resultados del modelo de microsimulación para Latinoamérica a un coste por niña vacunada de 25 \$I: reducción media en el riesgo de CCU y razones de coste-efectividad para la vacunación del VPH 16/18 y algunas estrategias de cribado solas y combinadas con vacunación

VACUNACIÓN. 70% de cobertura de la población femenina con 3 dosis administradas a los 12 años, la vacuna es 100% eficaz contra las infecciones por los tipos 16 y 18, y proporciona inmunidad de por vida.

CRIBADO. 70% de cobertura de la población femenina mediante citología en 3 visitas, en la que el Pap se lleva a cabo en la primera visita, los resultados en la segunda visita junto con colposcopia y biopsia de las mujeres positivas, y en la tercera visita el tratamiento. La primera citología se realiza a los 35 años de edad y los exámenes posteriores se llevan a cabo en intervalos de 5 años.

RESULTADOS. Todos los resultados se presentan en dólares internacionales (\$I) de 2005, a excepción de Brasil, que son en \$I de 2000. Los resultados de coste-efectividad en \$I por año de vida ganado se calculan a un coste por niña vacunada de 25 \$I (5 \$ por dosis).

CEA UMBRAL. Según PIB per cápita de 2008 en \$I: Argentina (12.704 \$I), Brasil (7.475 \$I), Chile (10.700 \$I), Colombia (6.498 \$I), Perú (5.373 \$I) y Méjico (9.564 \$I)^{22,23}.

Abreviaturas. ICER: razón de coste-efectividad incremental; VPH: prueba de ADN del virus del papiloma humano; CS (cost-saving): ahorro de costes; dom: se consideran estrategias dominadas por que son más costosas y menos efectivas o tienen una mayor ICER que las opciones más efectivas.

Para asegurar que la simplificación de asunciones utilizada en el modelo simple de cohortes nos conduce a resultados similares a los del modelo de microsimulación cuando se someten a las mismas asunciones, se compararon los resultados sanitarios y de coste-efectividad de ambos modelos. La [Figura 22](#) presenta los resultados de comparación para Argentina, Brasil, Chile, Colombia Méjico y Perú asumiendo una cobertura de vacunación del 70%. La Figura muestra para cada país la reducción media del riesgo de CCU y el límite superior e inferior utilizando el modelo de microsimulación (barra vertical) y la reducción media correspondiente al modelo simple de cohortes (estrella). Mientras que la reducción media en el riesgo de cáncer varía reflejando las diferencias epidemiológicas en la proporción del VPH 16 y 18 para cada país, todas las estimaciones realizadas con el modelo simple caen dentro de los límites generados con el modelo de microsimulación.

De manera similar, las razones de coste-efectividad de la vacunación en comparación con no vacunación estimadas con ambos modelos difieren ligeramente (menos de un 5%; ver artículo correspondiente).

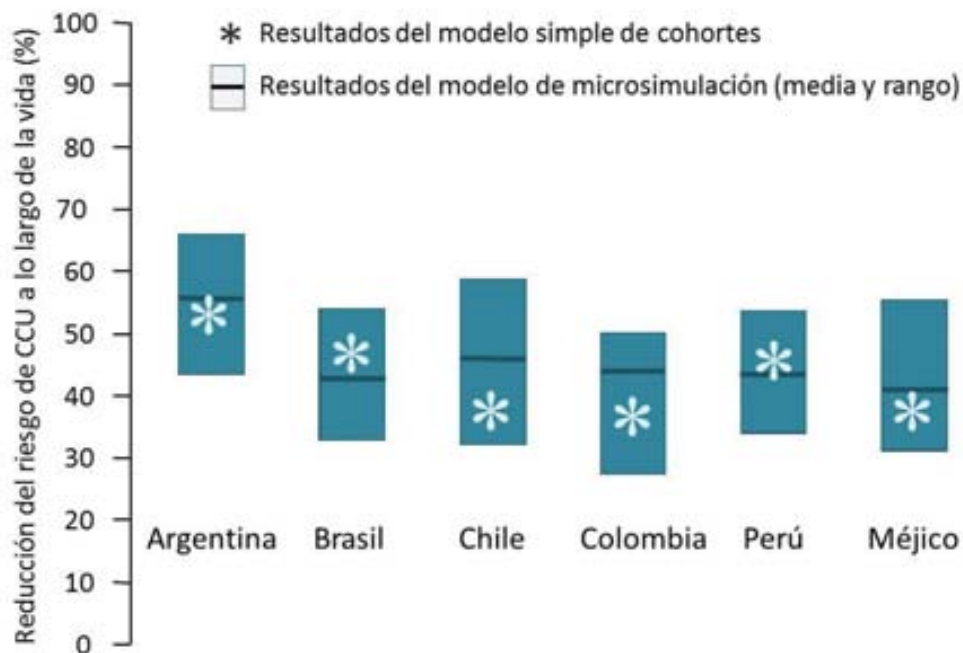


Figura 22. Reducción media en el riesgo de cáncer de cuello de útero a lo largo de la vida. Comparación del modelo simple y del modelo de microsimulación

Mediante el análisis de sensibilidad se evalúan los parámetros que más influyen en los resultados. La [Figura 23](#) muestra el impacto de algunos parámetros sobre el coste-efectividad utilizando Haití como ejemplo. Los parámetros que más influyen en el coste-efectividad son el coste de la vacuna, la tasa de descuento y la incidencia de cáncer. Las asunciones analíticas utilizadas para simplificar y construir el modelo simple de cohortes, como el tiempo viviendo con cáncer antes del fallecimiento y la proporción de casos de cáncer tratados con éxito, influyen menos en los resultados de coste-efectividad.

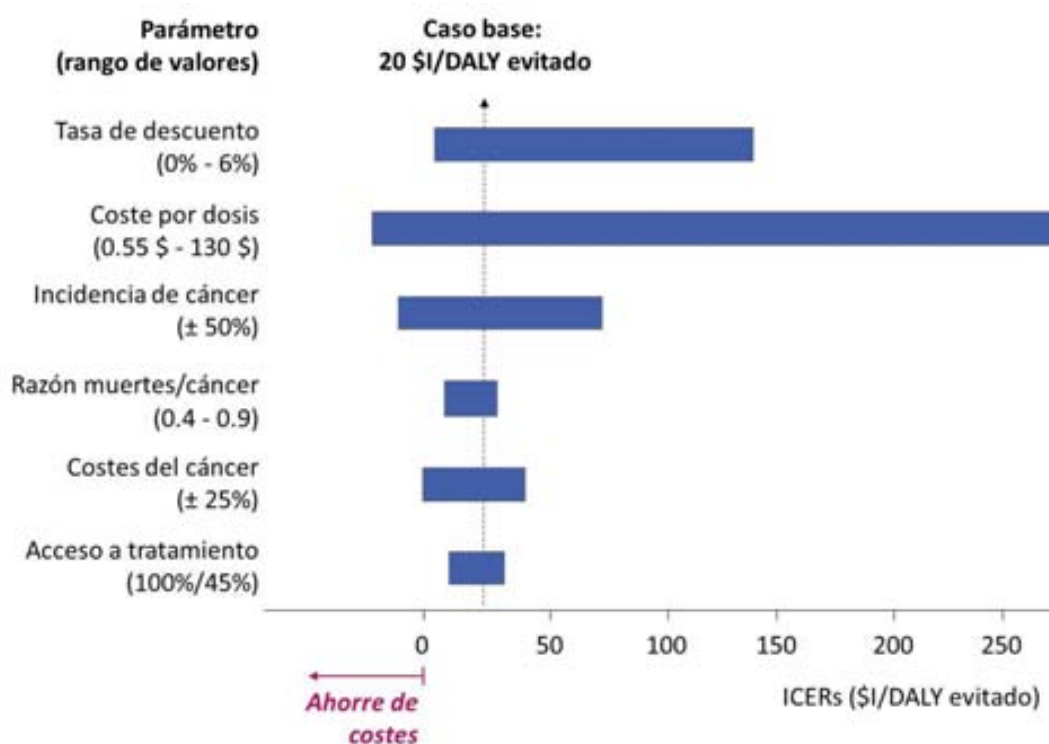


Figura 23. Análisis de sensibilidad utilizando Haití como ejemplo

El caso basal se simboliza con la línea discontinua vertical con un ICER de 20 \$I por DALY evitado a un coste por niña vacunada de 10\$I. Las barras horizontales representan la influencia de los cambios en los parámetros y las asunciones sobre la razón de coste-efectividad incremental.

8.3. ASIA-PACÍFICO

Agrupamos los 26 países analizados con el modelo simple^{80,87} según la clasificación utilizada por la IARC¹: Asia oriental (n = 2), sudeste asiático (n = 7), Asia meridional y central (n = 10), Asia occidental (n = 4), y tres países de las islas del Pacífico (Melanesia (n = 2) y Micronesia (n =

1)) (Figura 19). El promedio regional de la reducción media en el riesgo de CCU es de un 44% en Asia oriental, del 49% en Asia occidental, del 51% en el sudeste asiático y Asia meridional y central, y del 57% en las islas del Pacífico.

El número promedio de muertes evitadas por región vacunando a una única cohorte es muy heterogéneo, menos de 4.000 muertes evitadas en Asia oriental y occidental y las islas del Pacífico, superando las 24.000 muertes evitadas en el sudeste asiático y 68.000 en Asia meridional y central. Camboya, un país con altas tasas de incidencia pero con una población relativamente pequeña, proporciona aproximadamente 10.900 DALYs evitados (ASR de 38,7 en 2002), sin embargo Indonesia, con tasas de incidencia moderadas pero gran población, alcanza casi 80.000 DALYs evitados (ASR: 15,7). Cuatro países (India, Bangladesh, Vietnam e Indonesia) representan más del 85% del total de DALYs evitados de los 26 países elegibles por la alianza GAVI de la región del Asia-Pacífico.

Las ICERs se muestran para seis costes por niña vacunada (5 \$I, 10 \$I, 25 \$I, 50 \$I, 100 \$I y 450 \$I) (Figura 19). A un coste por niña vacunada de 5 \$I, la vacunación oscila desde ahorrar costes en nueve países a 250 \$I por DALY evitado. A un coste de 10 \$I por niña vacunada, el coste por DALY evitado no excede de 540 \$I y para 20 de los 24 países es menor a 260 \$I. Cuando el coste es superior a 400 \$I, la mayoría de los países superan los 5.000 \$I por DALY evitado y alcanza los 27.620 \$I en Paquistán.

El modelo de microsimulación se calibró para la India⁸¹, Vietnam⁸³ y Tailandia⁸⁴ utilizando datos epidemiológicos específicos de cada país (Figura 24). En la India, la vacunación del VPH en preadolescentes se espera que reduzca la incidencia de cáncer en un 44%. La vacunación seguida del cribado de mujeres adultas fue más eficaz que cualquiera de las dos estrategias por sí solas, oscilando entre el 56%-63%, dependiendo de la prueba de detección seleccionada. Tanto la vacunación en preadolescentes como un enfoque combinado de la vacunación seguido de cribado mediante VIA o la prueba del ADN del VPH, ambas en una sola visita, se consideran muy coste-efectivas a un coste de 10 \$I, según el umbral de coste-efectividad del PIB per cápita (3.452 \$I). A un coste superior de 300 \$I por niña vacunada, la vacunación seguida de cribado supera los 7.000 \$I por YLS.

También se evalúan el coste-efectividad en Vietnam del Sur y del Norte, así como los pros y contras de una política nacional versus una regional. El riesgo de cáncer se reduce entre un 21-76% con la vacunación de niñas preadolescentes o el cribado en mujeres mayores, y del 68-73% con un enfoque combinado. Sólo cuando el coste por niña vacunada es de 25 \$I o inferior, la vacunación combinada con cribado cada 5 años utilizando citología o la prueba del ADN del VPH resulta propicia en ambas regiones. A un coste mayor de 100 \$I por niña vacunada, el cribado resulta más coste-efectivo, utilizando el umbral de coste-efectividad del PIB per cápita (2.000 \$I). Cuando el coste por niña vacunada está entre estos dos costes, las estrategias óptimas varían en cada región.

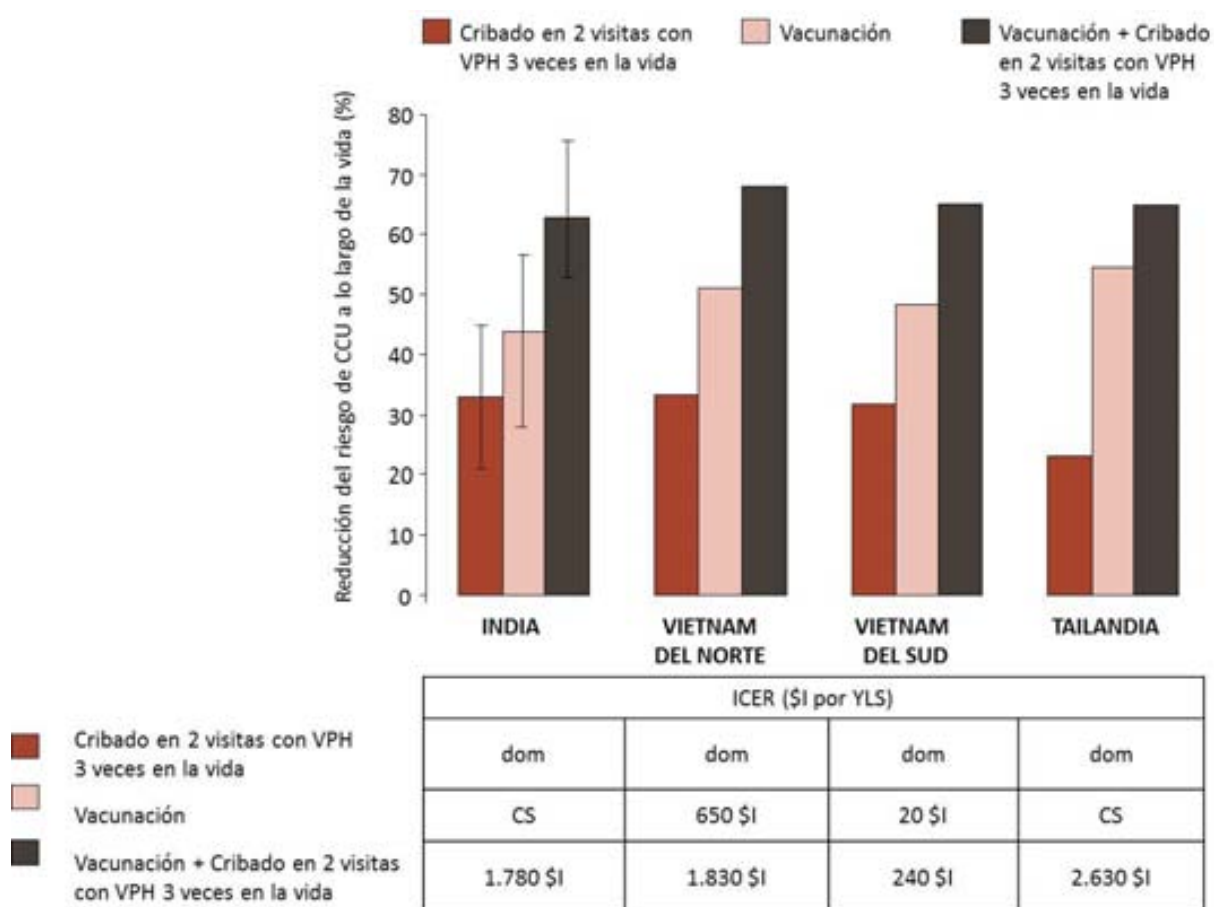


Figura 24. Resultados del modelo de microsimulación para Asia-Pacífico a un precio de niña vacunada de 10 \$I: reducción media en el riesgo de CCU y razones de coste-efectividad para la vacunación del VPH 16/18 y algunas estrategias de cribado sólo y combinadas con vacunación

VACUNACIÓN. 70% de cobertura de la población femenina con 3 dosis administradas a los 12 años, la vacuna es 100% eficaz contra las infecciones por los tipos 16 y 18, y proporciona inmunidad de por vida.

CRIBADO. 70% de cobertura de la población femenina mediante citología en 3 visitas, en la que el Pap se lleva a cabo en la primera visita, los resultados en la segunda visita junto con colposcopia y biopsia de las mujeres positivas, y en la tercera visita el tratamiento. La primera citología se realiza a los 35 años de edad y los exámenes posteriores se llevan a cabo en intervalos de 5 años.

RESULTADOS. Para facilitar las comparaciones entre los tres países, las ICERs corresponden al análisis que sólo tiene en cuenta la prueba del ADN del VPH con una frecuencia de 3 veces a lo largo de la vida. Los resultados para India y Tailandia se presentan en dólares internacionales (\$I) de 2005 y para Vietnam \$I del año 2000. Los resultados de coste-efectividad en \$I por año de vida ganado se calculan a un coste por niña vacunada de 10 \$I (2 \$ por dosis).

CEA UMBRAL. Según PIB per cápita de 2008 en \$I: India (3.452 \$I), Vietnam (2.000 \$I), y Tailandia (8.100 \$I).

Abreviaturas. ICER: razón de coste-efectividad incremental; VPH: prueba de ADN del virus del papiloma humano; CS (cost-saving): ahorro de costes; dom: estas estrategias son más costosas y menos efectivas o tienen una mayor ICER que las opciones más efectivas, y por ello se consideran estrategias dominadas.

En Tailandia, la vacunación en preadolescentes reduce el riesgo de CCU en un 55%, mayor que para cualquier estrategia de cribado sin vacunación. Cuando el coste por niña vacunada es de 10 \$I o menos, la vacunación ahorra costes. La vacunación preadolescente junto la prueba del ADN del VPH en mujeres adultas de tres a cinco veces en la vida, comenzando a la edad de 35 años, reduce el riesgo de CCU en un 65% y 70%, respectivamente, y obtiene una relación de coste-efectividad menor que el PIB per cápita de Tailandia (8.100 \$I), siempre que el coste por niña vacunada sea de 200 \$I o menor.

Para asegurar que la simplificación de asunciones utilizada en el modelo simple de cohortes nos conduce a resultados similares a los del modelo de microsimulación cuando se someten a las mismas asunciones, se compararon los resultados sanitarios y de coste-efectividad de ambos modelos. La [Figura 25](#) presenta los resultados de comparación para India, Vietnam Norte y Vietnam Sud asumiendo una cobertura de vacunación del 70%. La Figura muestra para cada país la reducción media del riesgo de CCU y el límite superior e inferior utilizando el modelo de microsimulación (barra vertical) y la reducción media correspondiente al modelo simple de cohortes (estrella). Mientras que la reducción media en el riesgo de cáncer varía reflejando las diferencias epidemiológicas en la proporción del VPH 16 y 18 para cada país, todas las estimaciones realizadas con el modelo simple caen dentro de los límites generados con el modelo de microsimulación.

De manera similar, las razones de coste-efectividad de la vacunación en comparación con no vacunación estimadas con ambos modelos, difieren ligeramente (menos de un 5%; ver artículo correspondiente).

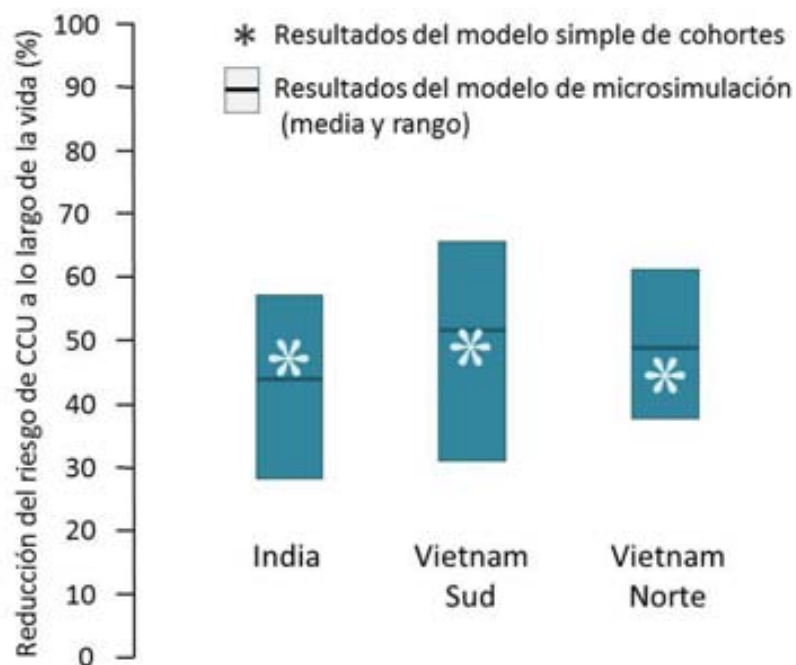


Figura 25. Reducción media en el riesgo de cáncer de cuello de útero a lo largo de la vida. Comparación del modelo simple y del modelo de microsimulación

En la [Figura 26](#) se muestra el análisis de sensibilidad utilizando la India como ejemplo. Las asunciones analíticas utilizadas para simplificar y construir el modelo simple de cohortes como el tiempo viviendo con cáncer antes del fallecimiento y la proporción de casos de cáncer tratados con éxito tienen menos influencia que la tasa de descuento y el coste de la vacuna.

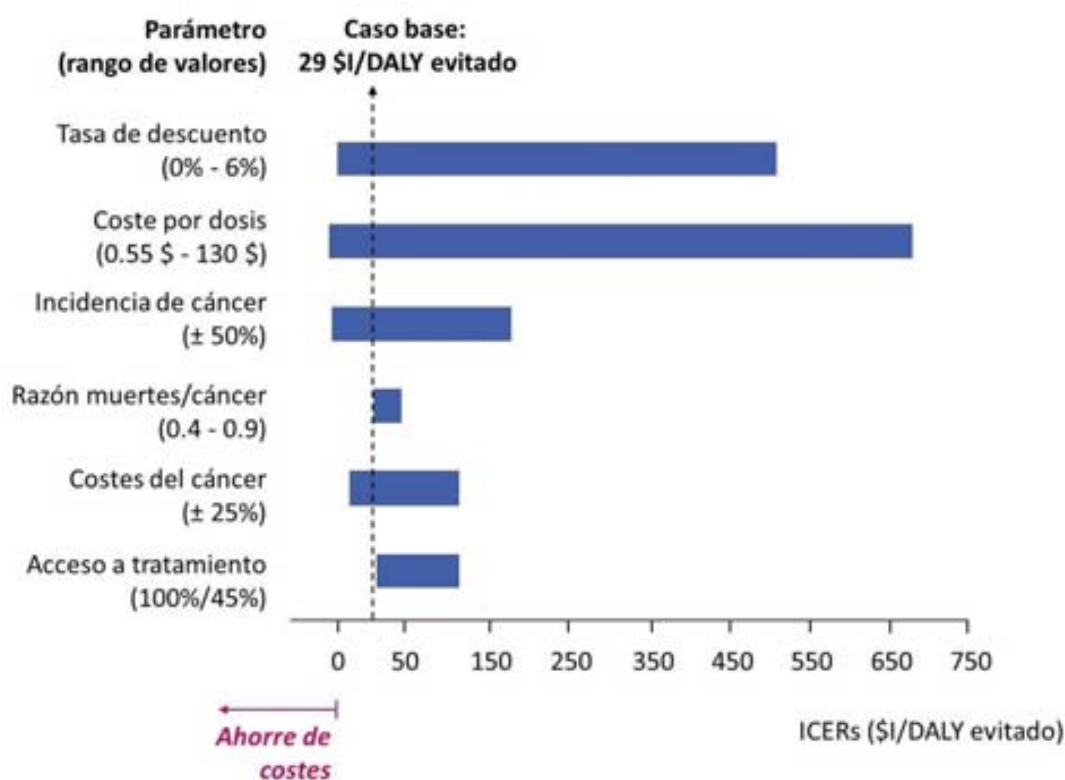


Figura 26. Análisis de sensibilidad utilizando India como ejemplo

El caso basal se simboliza con la línea discontinua vertical con un ICER de 29 \$/DALY evitado a un coste por niña vacunada de 10\$. Las barras horizontales representan la influencia de los cambios en los parámetros y las asunciones sobre la razón de coste-efectividad incremental.

8.4. EUROPA

Mediante el modelo simple se analizan dos países de Europa del Este elegibles por la alianza GAVI: República de Moldavia y Ucrania ([Figura 19](#))⁸⁰. El promedio regional de la reducción media en el riesgo de CCU es del 49% y el número promedio de muertes evitadas es de 1.000 para la República de Moldavia y de 7.000 para Ucrania.

Las ICERs se calcularon para siete costes por niña vacunada (5 \$, 10 \$, 25 \$, 50 \$, 75 \$, 100 \$ y 450 \$) y son muy similares en ambos países, no excediendo de 880 \$/DALY evitado a

un coste por niña vacunada de 50 \$I o inferior. Cuando el coste por niña vacunada es superior a 400 \$I, ambos países superan los 6.000 \$I por DALY evitado.

9. DISCUSIÓN

9.1. ESTADO ACTUAL

La prevención del CCU es una prioridad en diferentes regiones del mundo⁵³; actualmente, cada 2 minutos una mujer muere por esta enfermedad. Basándonos en la incidencia específica por edad y no asumiendo cambios demográficos ni intervención alguna, el número esperado de casos nuevos de CCU aumentará de 530.232 en el año 2008 a 772.911 en el año 2030, el 94% de los cuales en países en desarrollo y el 76% en mujeres menores de 65 años⁵². Los programas bien organizados de cribado y tratamiento de lesiones precancerosas han resultado muy eficientes en la prevención del CCU, pero no todas las mujeres tienen igual acceso al cribado debido a la limitación de recursos sanitarios en muchos países. En los países en desarrollo, la gran mayoría de mujeres carecen de tratamiento y por lo tanto, aproximadamente dos tercios mueren de esta enfermedad prevenible. Las consecuencias para las familias de estas mujeres y la comunidad en general son devastadoras, ya que este tipo de cáncer afecta a mujeres a una edad en que son vitales para la estabilidad social y económica. La oportunidad de evitar estas muertes es ahora indiscutible con la disponibilidad de las vacunas que previenen la infección de los VPHs 16 y 18, las nuevas herramientas para la detección del ADN del VPH y las prometedoras estrategias de prevención secundarias dirigidas a las mujeres mayores de 30 años que realizan la detección y el tratamiento en pocas visitas⁹⁸.

En los últimos años, resulta habitual que las autoridades sanitarias demanden información sobre el valor relativo de la vacunación del VPH y del cribado en comparación con un uso alternativo de los mismos recursos (el coste-efectividad), así como información sobre su viabilidad económica ya que la introducción o modificación de cualquier estrategia de salud les obligará a repriorizar los gastos sanitarios y acomodar el margen fiscal⁹⁹. Los modelos analíticos de decisión que simulan la carga de enfermedades pueden proyectar a largo plazo resultados económicos y sanitarios simulando diferentes estrategias. La información que mayoritariamente solicitan en relación a las estrategias de prevención del CCU son el valor relativo de la inversión en vacunación comparado con el cribado, de las sinergias que podrían surgir con el uso de ambas modalidades y de cuál es la “mejor opción” para tener un programa de prevención de CCU sostenible. Organizaciones como la OMS, GAVI o PAHO, también solicitan esta información sobre la vacunación del VPH en preadolescentes para establecer recomendaciones políticas sobre la inmunización en países en desarrollo.

9.2. BENEFICIOS DE LA VACUNA Y SINERGIA CON EL CRIBADO

Asumiendo un 70% de cobertura, la vacunación del VPH 16/18 podría reducir la incidencia del CCU entre un 30% y un 60% en los países en desarrollo. Aproximadamente, tres millones de

muerdes se podrían prevenir en mujeres vacunadas en la preadolescencia entre los 72 países elegidos por la alianza GAVI⁸⁰ como los países más pobres del mundo sumado al más de un millón de los 33 países de Latinoamérica. Los países con las tasas más altas de CCU contribuyen con un menor número de muertes que aquellos países con tasas moderadas pero con poblaciones grandes. Entre los 72 países GAVI, aproximadamente, el 57% de las muertes evitadas ocurren en el sudeste asiático, con un 41% en la India, y los países del África comprenden un 30% adicional. Entre los 33 países de Latinoamérica, el 71% aproximadamente de las muertes evitadas ocurren en Sudamérica, el 23% en Centroamérica y el 6% restante en el Caribe. El cribado es sinérgico con la vacunación y una estrategia combinada ofrecería entre un 10% y un 30% de reducción adicional en el riesgo de cáncer cervical, dependiendo de la frecuencia del cribado y de la prueba. Aunque menos, el cribado por sí solo también disminuiría el riesgo de CCU del 10% a más del 30% dependiendo de la región.

9.3. EL PRECIO DE LA VACUNA

La vacunación preadolescente contra el VPH 16/18 se considera coste-efectiva en los países menos desarrollados y ofrece un valor comparable al de otras vacunas nuevas, siempre que el coste por niña vacunada sea mucho menor que el precio actual de venta al público en los países desarrollados. En los países más pobres de África y Asia, a un precio de 10 \$I por niña vacunada (aproximadamente 2,00 \$I por dosis asumiendo 3 dosis más material fungible, transporte y suministro, administración, asistencia en la inmunización y costes programáticos), la vacunación ha demostrado ser muy coste-efectiva según el criterio de que el ICER sea menor que el PIB per cápita del país específico. En Latinoamérica y el Caribe, a un coste de 25 \$I por niña vacunada (\$ 5 por dosis), el coste por DALY evitado es menor de 400 \$I. Este valor indica una buena relación calidad-precio, dado que es menor que el PIB per cápita de cada país y es comparable a los reportados por otras vacunas bien aceptadas en la actualidad. Por ejemplo, el coste-efectividad de la vacunación antineumocócica conjugada oscila entre 110 \$ hasta 2.150 \$ según el país, y la vacunación del rotavirus de 290 \$ a 12.300 \$ en Latinoamérica⁸⁵. Los resultados son muy sensibles al coste de la vacuna y a la incidencia del CCU.

9.4. OTROS ESTUDIOS

A pesar de que los análisis de coste-efectividad cada vez son más habituales y en algunos países desarrollados incluso se consideran imprescindibles para la aceptación o cambio en las estrategias de salud, en los países en desarrollo son substancialmente menores y mayoritariamente realizados por equipos de investigación de países con recursos.

Hay dieciséis artículos adicionales, publicados mayoritariamente a partir del 2010, que evalúan el coste-efectividad de la vacunación del VPH en países en desarrollo¹⁰⁰⁻¹¹⁵, de los cuales, sólo seis son en países diferentes a los presentados en el presente manuscrito. A pesar de las diferencias en el tipo de modelo, la estructura, las asunciones y la complejidad, los modelos llegaron a conclusiones que eran cualitativamente similares sobre el coste-efectividad de la

vacunación, aunque muestran diferencias cuantitativas sobre todo en los análisis de sensibilidad.

*Ginsberg et al*¹⁰³ concluyen que tanto la vacunación como el cribado son intervenciones coste-efectivas contra el CCU. En ambas estrategias el factor más influyente es el coste de la vacuna y de las pruebas de cribado. Basándose en proyecciones del precio de una dosis de la vacuna, determinan que es coste-efectiva a un precio de 0,6 \$ o 2 \$. Esta reducción de más del 98% del coste de la vacuna ya se ha observado posteriormente en otras vacunas como la del virus de la hepatitis B. En cuanto al cribado, el precio relativamente elevado del kit estándar de la prueba del VPH es el factor que mayor afecta a su coste-efectividad comparado con el cribado mediante citología convencional o VIA de una a tres veces en la vida.

En latinoamérica se han realizado diversos análisis de coste-efectividad de la vacunación del VPH. El análisis de Colantonio et al¹⁰⁴ evalúa la introducción de la vacuna del VPH y el cribado en 5 países de Latinoamérica: Argentina, Brazil, Chile, México y Peru. Los resultados del modelo indican que la vacunación universal es coste-efectiva en el sistema actual de salud en cada uno de los 5 países evitando un número considerable de casos y muertes por CCU, además de un aumento en los años de vida ajustados por calidad. Puntualizan que los programas de cribado en los países en desarrollo son difíciles de implementar y, como resultado, los beneficios esperados son mucho menores. Sin embargo, la mayoría de estos países tienen una infraestructura adecuada con respecto a los programas de vacunación, cubriendo avastamente a niños e incluso población adolescente, y haciendo que la aplicación de la vacunación del VPH resulte una idea muy atractiva. La adición de un programa de vacunación a niñas de 12 años al programa de cribado actual podría generar una reducción significativa en el número de lesiones precancerosas, casos de CCU y por tanto, muertes por esta enfermedad. Un estudio aplicado a Chile¹⁰² concluye que la vacunación se vuelve más cost-efectiva cuanto mayor es la protección de la vacuna, cuando la vacunación se realiza en edades jóvenes y con la inclusión de varias cohortes. En México, se han realizado además tres análisis individuales^{100,101,106}. La introducción de una estrategia combinada de citología y prueba del VPH que abarque a una amplia población se recomienda en el estudio publicado en castellano por *Gutiérrez-Delgado et al*¹⁰¹. Además, sugieren la introducción de la vacunación del VPH cuando el precio de la dosis de la vacuna se reduzca por debajo de los 181 pesos (~10€). *Insinga et al*¹⁰⁰ concluyen que la estrategia de vacunación más efectiva sería cubrir a chicos y chicas de 12 años de edad más una repesca temporal hasta los 24 años para ambos sexos. Calculan que después de 50 años desde su aplicación, con esta estrategia se reducirían entre un 84% y un 98% de los CCU, lesiones de alto grado y VGs asociados a los VPHs 6/11/16/18. Las ICERs variarían entre los 3.000 \$ por QALY por la vacunación de niñas de 12 años hasta los 16.000 \$ añadiendo la vacunación de niños con repesca. *Reynales-Shigematsu et al*¹⁰⁶ resuelven que la vacunación es muy coste-efectiva siempre y cuando el precio de la dosis no supere los 15\$ y que la combinación de la vacunación preadolescente con un cribado mediante VPH es la estrategia de prevención más coste-efectiva en México. El artículo publicado en la Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública por *Gutierrez-*

*Aguado et al*¹¹² concluyen que el cribado es más coste-efectivo que la vacunación pero que su problema es la baja cobertura. La ampliación de la cobertura del cribado tendría un impacto en la morbilidad y la mortalidad pero también aumentaría los costes notablemente. Finalmente, concluyen que la vacunación sería coste-efectiva a un precio adecuado al país y con una cobertura mínima. *Demarteau et al*¹¹⁴ aseguran que con el mismo presupuesto que se ha gastado en cribado y tratamiento de cáncer cervical en Brasil, sería posible reducir el número de casos implementando una combinación de vacunación (80%) y cribado (50%) extendiendo el intervalo a 5 años.

Sinanovic et al¹⁰⁵ modelizan la vacunación en el programa actual de cribado de Sudáfrica. Las ICERs de añadir la vacunación al cribado actual oscilan entre los 1.078 \$ y los 1.460 \$ por QALY y entre 3.320 \$ y 4.495 \$ por YLS, según una perspectiva del servicio de salud. Los resultados indican que una reducción mínimo del 60% del precio de la vacuna haría la estrategia de vacunación seguida de cribado más coste-efectiva que solamente el cribado. Finalmente, concluyen que para que la vacuna sea accesible y rentable en estos países, las empresas farmacéuticas deben comprometerse a una reducción del precio de la vacuna. El artículo más reciente, publicado por Tracy et al¹¹⁵ en el año 2014, defienden que la introducción de la vacunación sería coste-efectiva en Mali, pero aconsejan una cobertura inicial del 50% y una ampliación posterior lentamente.

En Asia y Pacífico se han realizado 2 estudios en Tailandia^{110,113}, 2 en Malasia^{108,109} y 1 en la China¹¹¹. Praditsitthikorn et al¹¹⁰ sugieren que el control del CCU aumentando el número de mujeres que acepten la VIA y la citología como cribado de rutina y mejorando el rendimiento de los programas de cribado existentes es la opción política más rentable en Tailandia. En cambio, Termrungruanglert et al¹¹³ concluyen que una cobertura nacional de vacunación contra el VPH en niñas preadolescentes sería coste-efectiva en Tailandia. Ezat and Aljunid^{108,109} exponen que la vacunación en Malasia incrementaría la esperanza de vida de las mujeres y mejoraría su calidad de vida. Los artículos concluyen que dado que la adhesión a largo plazo del cribado en Malasia es dudosa, la vacunación del VPH (en especial, la vacuna cuadrivalente) en mujeres jóvenes sería una estrategia más coste-efectiva frente al CCU. Canfell et al¹¹¹ calculan que para que la vacuna sea coste efectiva en áreas rurales de la China, el coste por dosis debería estar entre los 9 y los 14 \$. Y para que los resultados sean óptimos, deben combinarse estrategias de cribado y vacunación.

9.5. VIABILIDAD DE LAS ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

La implementación de estrategias de prevención, incluso aquellas coste-efectivas, es muy probable que no sean viables en los países en desarrollo sin ayuda de la comunidad internacional. Por ejemplo, asumiendo un 70% de cobertura de tan sólo cinco cohortes y con un coste por dosis de 100 \$I (26,75 \$ por dosis) por niña vacunada, la vacunación del VPH 16/18 costaría 2,8 mil millones de \$ en China y 3,6 mil millones de \$ en la India (Figura 27). La diferencia en los beneficios sanitarios refleja, en gran parte, la diferencia en las tasas de cáncer, mientras que la diferencia en los costes financieros refleja la diferencia en el tamaño

de la población (el número de niñas a vacunar). En la China, se pueden evitar 5 muertes por cada 1.000 niñas vacunadas en comparación con las 15 muertes que pueden evitarse por cada 1.000 niñas vacunadas en la India⁸⁷.



Figura 27. Viabilidad y coste financiero de vacunar 70% de 5 cohortes de niñas consecutivas en la India y la China

Se muestra el coste financiero requerido para vacunar el 70% de 5 cohortes de niñas de forma consecutiva en la India y en la China a un coste por dosis de la vacuna entre 2 \$ (10 \$I por niña vacunada) y 83,25 \$ (300 \$I por niña vacunada).

9.6. LIMITACIONES

Los análisis realizados tienen diversas limitaciones, por lo que se debe enfatizar que estos resultados son un intento de proporcionar aproximaciones cuantitativas a los potenciales beneficios de la vacunación del VPH y proporcionar cierto valor cualitativo relativo de la prevención primaria y secundaria.

Las limitaciones inherentes a estos modelos se discuten ampliamente en varios artículos y libros^{79,116}; aquí se nombrarán los más importantes. Como se ha comentado en diversas ocasiones, hay incertidumbre en el valor de los parámetros seleccionados así como en la propia historia natural, sobretodo en mujeres mayores, en la inmunidad tipo específica después de una infección natural y en la relación entre los diferentes tipos de VPH en caso de infección múltiple. De forma similar, la ausencia de calidad en los datos de tendencias temporales de la enfermedad limita la capacidad de calibrar el modelo en diferentes momentos en el tiempo y por tanto conlleva a simular una simple cohorte en vez de varias cohortes simultáneas.

Existen diferentes tipos de modelos que permiten realizar análisis de coste-efectividad. En este trabajo se han utilizado dos, el modelo simple de cohortes para aquellos casos en que había limitada información epidemiológica y el modelo de microsimulación para aquellos países con mayor información disponible. El modelo simple de cohortes es un modelo muy simplificado que no simula la historia natural, pero que una vez verificado con el modelo de microsimulación, parece ser un modelo válido y que da resultados aproximados para aquellos países en que no se pueden utilizar otro tipo de modelos. En cuanto al modelo de microsimulación se seleccionó con preferencia a la utilización de un modelo de transmisión dinámica. El modelo de microsimulación no incluye algunos aspectos que si consideran los modelos de transmisión dinámica como el efecto indirecto de la inmunidad de grupo, los efectos de protección cruzada de la vacuna contra otros tipos del VPH no incluidos en la vacuna, los posibles beneficios ocasionados por otras enfermedades relacionadas con el VPH y por tanto, podría subestimar los beneficios de la vacunación. En contraposición, el modelo de microsimulación permite simular de forma detallada estrategias de cribado y vacunación, así como incluir otros VPHs no incluidos en la vacuna, permitiéndonos calibrar el modelo a diversos datos epidemiológicos¹¹⁷.

9.7. DECISIONES POLÍTICAS

Estos resultados deben considerarse exploratorios y las estimaciones de coste-efectividad aproximadas; interpretados siempre en el contexto de la finalidad analítica que tiene este trabajo, es decir, proporcionar una visión inicial a los responsables políticos utilizando los mejores datos disponibles.

Los países analizados necesitan llevar a cabo sus propios análisis financieros, evaluar la efectividad y la viabilidad de formas alternativas de prestación de servicios, e identificar las

posibles economías de escala con otros programas dirigidos a preadolescentes. Las estrategias identificadas como coste-efectivas podrían ser prohibitivamente caras en un país en concreto, por tanto, los responsables deberán considerar en la toma de decisiones la información sobre la viabilidad económica, los posibles mecanismos de financiación y las posibilidades de adopción y aceptación de cada una de las estrategias.

10. CONCLUSIONES

1. A largo plazo, la vacunación generalizada contra el VPH representa la primera opción preventiva para hacer frente al CCU en los países en desarrollo.
2. El cribado de mujeres mayores de 30 años de edad, en particular con tecnologías que utilizan la detección del VPH, seguido de protocolos de tratamiento adaptados al entorno médico local ofrecerían resultados más rápidos en la reducción de la enfermedad.
3. Las estrategias combinadas de vacunación masiva del VPH en niñas preadolescentes y cribado de una a tres veces a lo largo de la vida mediante la detección del VPH son la base de la prevención del cuello del útero en el futuro en los países en desarrollo.
4. La introducción de los programas de vacunación está fuertemente supeditada al precio de la vacuna y la cobertura de vacunación.

11. EPÍLOGO

Los artículos incluidos en el presente trabajo se publicaron durante el año 2008 y el resto de artículos relacionados entre el 2008 y 2012. Con posterioridad, y como resultado de la creciente aparición de datos epidemiológicos en países en desarrollo, se pudieron realizar análisis adicionales con el modelo de microsimulación en algunos países del Norte de África y Oriente Medio¹¹⁸, África subsahariana¹¹⁹, Perú¹²⁰, países de Centro Europa, Europa del Este y Asia Central¹²¹. Estos trabajos no incluidos en la presente tesis complementaron y ratificaron las conclusiones expuestas anteriormente.

En los Estados Unidos (EE.UU.) y Europa, la vacunación completa mediante 3 dosis de cualquiera de las dos vacunas cuesta más de 300 \$ según el precio de venta al público, fuera del alcance de las regiones en desarrollo. Sin embargo, tanto Merck y GSK como los gobiernos o asociaciones de algunos países han llevado a cabo importantes donaciones para apoyar la fase inicial de algunos programas de vacunación en regiones en desarrollo¹²². A principios de 2009, EE.UU. anunció poner en marcha un programa de vacunación contra el VPH en la región de Micronesia. Se destinaron 9 millones de dólares, aproximadamente 300.000 dosis, a vacunar niñas de entre 10 y 18 años de edad de Micronesia, las islas Marshall y Palau¹²³. En marzo de 2010, una colaboración entre the Australian Cervical Cancer Foundation (ACCF) y Merck permitió introducir Gardasil en Bután durante un periodo de 5 años con cerca de 370.000 dosis¹²⁴. Una donación de dos millones de dosis de Gardasil durante tres años permitió al Gobierno de Ruanda implementar en abril de 2011 el primer programa de vacunación nacional de África contra el VPH, con el cual esperaba llegar a 130.000 niñas durante el 2012¹²². Igualmente, en Fiji, the Australian Agency for International Development (AusAID) ha subvencionado con 5 millones de dólares la introducción durante el 2013 de 3 vacunas: pneumococo, rotavirus y VPH¹²⁵.

Algunos países en desarrollo, tales como Lesoto y Nigeria empezaron la introducción de la vacuna del VPH con programas pilotos y actualmente ambos abogan por programas de ámbito nacional. En Lesoto, donde el proyecto empezó en el año 2009, ya es un programa de ámbito nacional desde enero de 2013^{122,126}. Nigeria empezó la implementación de la vacunación a niñas de 9 a 15 años en su capital Abuja en febrero de 2011 y administró la última dosis a 186 niñas en agosto de 2011^{122,127}. A mediados de 2012, el gobierno de Nigeria anunció lanzar un programa a nivel nacional de vacunación contra el VPH antes de finales de año¹²².

A finales del año 2008, la alianza GAVI que tiene como objetivo facilitar e incrementar el acceso a la inmunización en los países más pobres del mundo, anunció priorizar el apoyo a la vacuna del VPH como parte de su estrategia de inversión en vacunación donde se identifican aquellas vacunas con mayor impacto en los países en desarrollo. Sin embargo, debido a las restricciones financieras de aquel momento, no pudo ofrecer apoyo inmediato. Mientras tanto, GAVI trabajó con los fabricantes en estrategias que permitieran reducir el precio de la vacuna con el propósito que fueran más asequibles en los países en desarrollo. Como resultado, en julio de 2011, Merck anunció que ofrecía a GAVI la vacuna del VPH a un precio reducido de 5 dólares

por dosis. Esto supone una reducción del 67% en el precio público actual más bajo. La oferta de precio es la primera de este tipo para los países en desarrollo y se espera que haya nuevas reducciones de precios¹²⁸.

A mediados del año 2012, en respuesta a la demanda de muchos países en desarrollo, GAVI finalmente decidió dar soporte a la introducción de la vacuna del VPH siempre y cuando las negociaciones con los fabricantes para obtener un precio aceptable siguieran en marcha y si los países que abogaban por la introducción de la vacuna podían demostrar su capacidad para administrar la vacuna. Esta capacidad se mide mediante la experiencia previa en administrar vacunas multidosas en al menos un 50% de una población diana de niñas de entre 9 y 13 años en un área determinada del país. La vacuna del VPH se administrará a niñas en edades comprendidas entre los 9 y los 13 años y se calcula que en el 2020, más de 28 millones de niñas podrían estar inmunizadas. La idea de GAVI es cooperar con organizaciones relacionadas con el cáncer, salud reproductiva y otras asociaciones de mujeres que puedan ayudar a administrar la vacuna de forma efectiva y coste-efectiva, integrándola con otras importantes intervenciones en niñas tales como la prevención del VIH, la salud reproductiva en adolescentes, la nutrición, la planificación familiar o la maternidad segura.

Para aquellos países determinados por GAVI como “elegibles” pero que no puedan demostrar su capacidad para administrar la vacuna del VPH, GAVI respaldará la implementación de un programa piloto durante dos años. Este programa se ha sido diseñado con la idea de ayudar a los países a tomar una decisión sobre la introducción a nivel nacional y construir la capacidad para hacerlo. Siete países empezarán la introducción mediante este programa a niñas de 9 a 13 años de edad, principalmente a través de las escuelas: Ghana, Kenia, Madagascar, Malawi, Níger, Sierra Leona, Tanzania y RDP de Laos¹²². Probablemente Ghana, Kenia y Sierra Leona sean los primeros en su introducción y Tanzania está previsto a finales de este año 2014.

La decisión de GAVI, así como el resto de ayudas provenientes de otras organizaciones, empresas o países, ofrecen la posibilidad de que las niñas de los países en desarrollo puedan beneficiarse del mismo acceso a las vacunas del VPH que las niñas de los países desarrollados.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Stanley, M., Pinto, L. A. & Trimble, C. Human Papillomavirus Vaccines – Immune Responses. *Vaccine* **30, Supplement 5**, F83–F87 (2012).
2. Meisels, A. & Fortin, R. Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic patterns. *Acta Cytol.* **20**, 505–509 (1976).
3. Zur Hausen, H. Viruses in human tumors--reminiscences and perspectives. *Adv. Cancer Res.* **68**, 1–22 (1996).
4. Gissmann, L., deVilliers, E. M. & zur Hausen, H. Analysis of human genital warts (condylomata acuminata) and other genital tumors for human papillomavirus type 6 DNA. *Int. J. Cancer* **29**, 143–146 (1982).
5. Gissmann, L. *et al.* Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **80**, 560–563 (1983).
6. Dürst, M., Gissmann, L., Ikenberg, H. & zur Hausen, H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **80**, 3812–3815 (1983).
7. Boshart, M. *et al.* A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *EMBO J.* **3**, 1151–1157 (1984).
8. Schwarz, E. *et al.* Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. *Nature* **314**, 111–114 (1985).
9. Zur Hausen, H. Papillomaviruses in human genital cancer. *Med Oncol Tumor Pharmacother* **4**, 187–192 (1987).
10. Brinton, L. A. Epidemiology of cervical cancer--overview. *IARC Sci. Publ.* 3–23 (1992).
11. Shope, R. E. & Hurst, E. W. Infectious papillomatosis of rabbits: with a note on the histopathology. *J. Exp. Med.* **58**, 607–624 (1933).
12. Rous, P. & Beard, J. W. The progression to carcinoma of virus-induced rabbit papillomas. *J. Exp. Med.* **62**, 523–548 (1935).
13. Doll, L. in *Viral etiology of cancer* (Cold Spring Harbor Laboratory, 1986).
14. Bosch, F. X., Lorincz, A., Muñoz, N., Meijer, C. J. L. M. & Shah, K. V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin. Pathol.* **55**, 244–265 (2002).
15. Zur Hausen, H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J. Natl. Cancer Inst.* **92**, 690–698 (2000).
16. Trottier, H. & Franco, E. L. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* **24 Suppl 1**, S1–15 (2006).
17. Forman, D. *et al.* Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* **30 Suppl 5**, F12–23 (2012).
18. Gillison, M. L. *et al.* Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine* **30 Suppl 5**, F34–54 (2012).

-
19. Winer, R. L. *et al.* Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am. J. Epidemiol.* **157**, 218–226 (2003).
 20. Burchell, A. N., Winer, R. L., de Sanjosé, S. & Franco, E. L. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* **24 Suppl 3**, S3/52–61 (2006).
 21. Hernandez, B. Y. *et al.* Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. *Emerging Infect. Dis.* **14**, 888–894 (2008).
 22. Paavonen, J. Human papillomavirus infection and the development of cervical cancer and related genital neoplasias. *Int. J. Infect. Dis.* **11 Suppl 2**, S3–9 (2007).
 23. Rodríguez, A. C. *et al.* Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J. Natl. Cancer Inst.* **102**, 315–324 (2010).
 24. Winer, R. L. *et al.* Early natural history of incident, type-specific human papillomavirus infections in newly sexually active young women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **20**, 699–707 (2011).
 25. Bosch, F. X. & de Sanjosé, S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Dis. Markers* **23**, 213–227 (2007).
 26. Almonte, M. *et al.* Risk factors for human papillomavirus exposure and co-factors for cervical cancer in Latin America and the Caribbean. *Vaccine* **26 Suppl 11**, L16–36 (2008).
 27. Muñoz, N., Castellsagué, X., de González, A. B. & Gissmann, L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* **24 Suppl 3**, S3/1–10 (2006).
 28. Wellings, K. *et al.* Sexual behaviour in context: a global perspective. *Lancet* **368**, 1706–1728 (2006).
 29. Doorbar, J. *et al.* The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* **30 Suppl 5**, F55–70 (2012).
 30. Schiffman, M., Castle, P. E., Jeronimo, J., Rodriguez, A. C. & Wacholder, S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* **370**, 890–907 (2007).
 31. De Villiers, E.-M., Fauquet, C., Broker, T. R., Bernard, H.-U. & zur Hausen, H. Classification of papillomaviruses. *Virology* **324**, 17–27 (2004).
 32. Burd, E. M. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin. Microbiol. Rev.* **16**, 1–17 (2003).
 33. Bouvard, V. *et al.* A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* **10**, 321–322 (2009).
 34. Muñoz, N. *et al.* Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int. J. Cancer* **111**, 278–285 (2004).
 35. Moscicki, A.-B. *et al.* Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* **30 Suppl 5**, F24–33 (2012).
 36. Castellsagué, X., Bosch, F. X. & Muñoz, N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res.* **89**, 191–199 (2002).
 37. IARC. Human papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* **90**, 1–636 (2007).
 38. Zeng, X.-T. *et al.* Passive smoking and cervical cancer risk: a meta-analysis based on 3,230 cases and 2,982 controls. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **13**, 2687–2693 (2012).

-
39. Louie, K. S. *et al.* Smoking and passive smoking in cervical cancer risk: pooled analysis of couples from the IARC multicentric case-control studies. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **20**, 1379–1390 (2011).
40. García-Closas, R., Castellsagué, X., Bosch, X. & González, C. A. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *Int. J. Cancer* **117**, 629–637 (2005).
41. Wang, S. S. & Hildesheim, A. Chapter 5: Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J. Natl. Cancer Inst. Monographs* 35–40 (2003).
42. Muñoz, N. *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* **348**, 518–527 (2003).
43. Sherman, M. E. Chapter 11: Future directions in cervical pathology. *J. Natl. Cancer Inst. Monographs* 72–79 (2003).
44. Sherris, J. *et al.* Evidence-based, alternative cervical cancer screening approaches in low-resource settings. *Int Perspect Sex Reprod Health* **35**, 147–154 (2009).
45. Guan, P. *et al.* Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int. J. Cancer* **131**, 2349–2359 (2012).
46. Bruni, L. *et al.* Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J. Infect. Dis.* **202**, 1789–1799 (2010).
47. De Sanjosé, S. *et al.* Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* **7**, 453–459 (2007).
48. Walboomers, J. M. *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol.* **189**, 12–19 (1999).
49. De Sanjose, S. *et al.* Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* **11**, 1048–1056 (2010).
50. Clifford, G. M., Smith, J. S., Plummer, M., Muñoz, N. & Franceschi, S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br. J. Cancer* **88**, 63–73 (2003).
51. Forman, D. *et al.* Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X (electronic version) Lyon, IARC. at <<http://ci5.iarc.fr>>
52. Ferlay, J. *et al.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer* **127**, 2893–2917 (2010).
53. Yang, B. H., Bray, F. I., Parkin, D. M., Sellors, J. W. & Zhang, Z.-F. Cervical cancer as a priority for prevention in different world regions: an evaluation using years of life lost. *Int. J. Cancer* **109**, 418–424 (2004).
54. Arbyn, M. *et al.* Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* **111**, 167–177 (2008).
55. Arbyn, M. *et al.* The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union. *Eur. J. Cancer* **45**, 2671–2678 (2009).
56. Liu, S., Semenciw, R., Probert, A. & Mao, Y. Cervical cancer in Canada: changing patterns in incidence and mortality. *Int. J. Gynecol. Cancer* **11**, 24–31 (2001).

-
57. Quinn, M., Babb, P., Jones, J. & Allen, E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* **318**, 904–908 (1999).
58. Miller, A. B., Sankaranarayanan, R., Bosch, F. X. & Sepulveda, C. Can screening for cervical cancer be improved, especially in developing countries? *Int. J. Cancer* **107**, 337–340 (2003).
59. Cuzick, J. *et al.* Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int. J. Cancer* **119**, 1095–1101 (2006).
60. Arbyn, M. *et al.* Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* **30 Suppl 5**, F88–99 (2012).
61. Castle, P. E. *et al.* Introduction of human papillomavirus DNA screening in the world: 15 years of experience. *Vaccine* **30 Suppl 5**, F117–122 (2012).
62. Poljak, M. *et al.* Nucleic acid tests for the detection of alpha human papillomaviruses. *Vaccine* **30 Suppl 5**, F100–106 (2012).
63. Cuzick, J. *et al.* New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine* **30 Suppl 5**, F107–116 (2012).
64. Gakidou, E., Nordhagen, S. & Obermeyer, Z. Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: low average levels and large inequalities. *PLoS Med.* **5**, e132 (2008).
65. Stern, P. L. *et al.* Therapy of Human Papillomavirus-Related Disease. *Vaccine* **30, Supplement 5**, F71–F82 (2012).
66. Schiller, J. T., Castellsagué, X. & Garland, S. M. A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines. *Vaccine* **30, Supplement 5**, F123–F138 (2012).
67. Markowitz, L. E. *et al.* Human Papillomavirus Vaccine Introduction – The First Five Years. *Vaccine* **30, Supplement 5**, F139–F148 (2012).
68. Poljak, M. Prophylactic human papillomavirus vaccination and primary prevention of cervical cancer: issues and challenges. *Clinical Microbiology and Infection* **18**, 64–69 (2012).
69. Castellsagué, X. *et al.* End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age. *Br. J. Cancer* **105**, 28–37 (2011).
70. Skinner, S. R. *et al.* Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet* (2014). doi:10.1016/S0140-6736(14)60920-X
71. Castle, P. E. & Schmeler, K. M. HPV vaccination: for women of all ages? *Lancet* (2014). doi:10.1016/S0140-6736(14)61230-7
72. Kreimer, A. R. *et al.* Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J. Natl. Cancer Inst.* **103**, 1444–1451 (2011).
73. Dobson, S., Dawar, M. & Money, D. Two dose vaccine trial of Q-HPV, results at 36 months.
74. Fairley, C. K. *et al.* Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect* **85**, 499–502 (2009).

-
75. Brotherton, J. M. L. *et al.* Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* **377**, 2085–2092 (2011).
76. Donovan, B. *et al.* Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *The Lancet Infectious Diseases* **11**, 39–44 (2011).
77. Baandrup, L. *et al.* Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. *Sex Transm Dis* **40**, 130–135 (2013).
78. Kim, J. J. *et al.* Multiparameter calibration of a natural history model of cervical cancer. *Am. J. Epidemiol.* **166**, 137–150 (2007).
79. Goldie, S. J. *et al.* Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine* **25**, 6257–6270 (2007).
80. Goldie, S. J. *et al.* Health and economic outcomes of HPV 16,18 vaccination in 72 GAVI-eligible countries. *Vaccine* **26**, 4080–4093 (2008).
81. Diaz, M. *et al.* Health and economic impact of HPV 16 and 18 vaccination and cervical cancer screening in India. *Br. J. Cancer* **99**, 230–238 (2008).
82. Jain, R., Grabner, M. & Onukwugha, E. Sensitivity analysis in cost-effectiveness studies: from guidelines to practice. *Pharmacoeconomics* **29**, 297–314 (2011).
83. Kim, J. J. *et al.* Exploring the cost-effectiveness of HPV vaccination in Vietnam: insights for evidence-based cervical cancer prevention policy. *Vaccine* **26**, 4015–4024 (2008).
84. Sharma, M., Ortendahl, J., van der Ham, E., Sy, S. & Kim, J. J. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in Thailand. *BJOG* **119**, 166–176 (2012).
85. Goldie, S. J. *et al.* Mathematical models of cervical cancer prevention in Latin America and the Caribbean. *Vaccine* **26 Suppl 11**, L59–72 (2008).
86. Campos, N. G. *et al.* Health and economic impact of HPV 16/18 vaccination and cervical cancer screening in Eastern Africa. *Int. J. Cancer* **130**, 2672–2684 (2012).
87. Goldie, S. J. *et al.* Mathematical models of cervical cancer prevention in the Asia Pacific region. *Vaccine* **26 Suppl 12**, M17–29 (2008).
88. Meltzer, M. I. Introduction to health economics for physicians. *Lancet* **358**, 993–998 (2001).
89. Eisenberg, J. M. Clinical economics. A guide to the economic analysis of clinical practices. *JAMA* **262**, 2879–2886 (1989).
90. Handbook Of The International Comparison Programme. Annex II - Methods Of Aggregation . Statistical definition at the UN United Nations Statistics Division . 2007. *Handbook Of The International Comparison Programme* at <http://unstats.un.org/unsd/methods/icp/ipc7_htm.htm>
91. Gold, M., Belinson, J., Russell, L. & Weinstein, M. *Costeffectiveness in health and medicine*. (NewYork,NY: Oxford University Press; 1996.).
92. Weinstein, M. *From cost-effectiveness ratios to resource allocation: where to draw the line?*. (In: Sloan FA , ed. Valuing Health Care: Costs, Benefits and Effectiveness of

Pharmaceuticals and Other Medical Technologies. Cambridge, UK : Cambridge University Press ; 1995 : 77 – 98.).

93. *Encyclopedia of Public Health. 2 Vol.* (Springer).

94. WHO|Disability weights, discounting and age weighting of DALYs. WHO at <http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/daly_disability_weight/en/index.html>

95. Drummond, M. F., Sculpher, M. J. & Torrance, G. W. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programs.* (Oxford University Press, 2005).

96. World Health Organization. *Macroeconomics and health: investing in health for economic development: report of the commission on macroeconomics and health; 2001.*

97. World Bank World Development Indicators, WDI Online. Available at: at <<http://go.worldbank.org/6HAYAHG8H0>>

98. Goldie, S. J. *et al.* Cost-effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries. *N. Engl. J. Med.* **353**, 2158–2168 (2005).

99. Schick, A. Budgeting for fiscal space. Organisation for economic co-operation and development, 29th annual meeting of senior budget officials, Vienna, Austria; 2008. at <<http://www.oecd.org>>

100. Insinga, R. P., Dasbach, E. J., Elbasha, E. H., Puig, A. & Reynales-Shigematsu, L. M. Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: a transmission dynamic model-based evaluation. *Vaccine* **26**, 128–139 (2007).

101. Gutiérrez-Delgado, C., Báez-Mendoza, C., González-Pier, E., de la Rosa, A. P. & Witlen, R. [Generalized cost-effectiveness of preventive interventions against cervical cancer in Mexican women: results of a Markov model from the public sector perspective]. *Salud Publica Mex* **50**, 107–118 (2008).

102. Suárez, E. *et al.* Cost-effectiveness of vaccination against cervical cancer: a multi-regional analysis assessing the impact of vaccine characteristics and alternative vaccination scenarios. *Vaccine* **26 Suppl 5**, F29–45 (2008).

103. Ginsberg, G. M., Edejer, T. T.-T., Lauer, J. A. & Sepulveda, C. Screening, prevention and treatment of cervical cancer -- a global and regional generalized cost-effectiveness analysis. *Vaccine* **27**, 6060–6079 (2009).

104. Colantonio, L. *et al.* Cost-effectiveness analysis of a cervical cancer vaccine in five Latin American countries. *Vaccine* **27**, 5519–5529 (2009).

105. Sinanovic, E. *et al.* The potential cost-effectiveness of adding a human papillomavirus vaccine to the cervical cancer screening programme in South Africa. *Vaccine* **27**, 6196–6202 (2009).

106. Reynales-Shigematsu, L. M., Rodrigues, E. R. & Lazcano-Ponce, E. Cost-effectiveness analysis of a quadrivalent human papilloma virus vaccine in Mexico. *Arch. Med. Res.* **40**, 503–513 (2009).

107. Vanagas, G., Padaiga, Z., Kurtinaitis, J. & Logminiene, Z. Cost-effectiveness of 12- and 15-year-old girls' human papillomavirus 16/18 population-based vaccination programmes in Lithuania. *Scand J Public Health* **38**, 639–647 (2010).

-
108. Ezat, W. P. S. & Aljunid, S. Cost-effectiveness of HPV vaccination in the prevention of cervical cancer in Malaysia. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **11**, 79–90 (2010).
109. Ezat, S. W. P. & Aljunid, S. Comparative cost-effectiveness of HPV vaccines in the prevention of cervical cancer in Malaysia. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **11**, 943–951 (2010).
110. Praditsitthikorn, N. *et al.* Economic evaluation of policy options for prevention and control of cervical cancer in Thailand. *Pharmacoeconomics* **29**, 781–806 (2011).
111. Canfell, K. *et al.* Prevention of cervical cancer in rural China: evaluation of HPV vaccination and primary HPV screening strategies. *Vaccine* **29**, 2487–2494 (2011).
112. Gutiérrez-Aguado, A. [Cost-utility of the vaccine against the Human Papilloma Virus in Peruvian women]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* **28**, 416–425 (2011).
113. Termrungruanglert, W. *et al.* Cost and effectiveness evaluation of prophylactic HPV vaccine in developing countries. *Value Health* **15**, S29–34 (2012).
114. Demarteau, N., Breuer, T. & Standaert, B. Selecting a mix of prevention strategies against cervical cancer for maximum efficiency with an optimization program. *Pharmacoeconomics* **30**, 337–353 (2012).
115. Tracy, J. K., Schluterman, N. H., Greene, C., Sow, S. O. & Gaff, H. D. Planning for human papillomavirus (HPV) vaccination in sub-Saharan Africa: A modeling-based approach. *Vaccine* **32**, 3316–3322 (2014).
116. Goldhaber-Fiebert, J. D. *et al.* Modeling human papillomavirus and cervical cancer in the United States for analyses of screening and vaccination. *Popul Health Metr* **5**, 11 (2007).
117. Garnett, G. P., Kim, J. J., French, K. & Goldie, S. J. Chapter 21: Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine* **24 Suppl 3**, S3/178–186 (2006).
118. Kim, J. *et al.* Model-Based Impact and Cost-Effectiveness of Cervical Cancer Prevention in the Extended Middle East and North Africa (EMENA). *Vaccine in press*, (2013).
119. Kim, J., Campos, N., O’Shea, M., Diaz, M. & Mutyaba, I. Model-Based Impact and Cost-Effectiveness of Cervical Cancer Prevention in Sub-Saharan Africa. *Vaccine in press*, (2013).
120. Goldie, S. J. *et al.* Health and economic impact of human papillomavirus 16 and 18 vaccination of preadolescent girls and cervical cancer screening of adult women in Peru. *Rev. Panam. Salud Publica* **32**, 426–434 (2012).
121. Berkhof, J. *et al.* Cost-effectiveness of cervical cancer prevention in central and eastern Europe and central Asia. *Vaccine in press*, (2013).
122. Eisenstein, M. Public health: Prevention comes of age. *Nature* **488**, S11–S13 (2012).
123. U.S. To Fund HPV Vaccination Campaign in Micronesia Region. Women’s Health policy report. *National partnership for women and families* at <http://npwf.convio.net/site/News2?abbr=daily2_&page=NewsArticle&id=14713>
124. Memorandum of Understanding. *Ministry of Health Royal Government of Bhutan* at <<http://www.health.gov.bt/downloads/MoUHPV.pdf>>
125. Saving lives with support to Fiji’s Vaccination Program. *Australian Government-AusAID* at <<http://www.usaid.gov.au/HotTopics/Pages/Display.aspx?QID=747>>

126. Lesotho launches first cervical cancer treatment centre. *Lesotho Times* at <<http://www.lestimes.com/?p=11315>>

127. Vaccination: Easy way out of cervical cancer. *Nigerian Tribune* at <<http://www.tribune.com.ng/index.php/your-health/29655-vaccination-easy-way-out-of-cervical-cancer>>

128. Human papillomavirus vaccine support. *GAVI alliance* at <<http://www.gavialliance.org/support/nvs/human-papillomavirus-vaccine-support/>>

13.FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por becas públicas de la *European Commission* (7th Framework Programme - Referencia: HEALTH-F3-2010-242061), por el *Instituto de Salud Carlos III* (Referencias: PI08/90533, PI11/02090, RCESP C03/09, RTICESP C03/10, RTIC RD06/0020/0095 y CIBERESP) y por la *Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca* de la Generalitat de Catalunya (Referencias: AGAUR 2005SGR 00695 y AGAUR 2009SGR126).

14. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido posible gracias al asesoramiento continuo e inestimable de la Dra. Sue J. Goldie (*Roger Irving Lee Professor of Public Health, Director of the Center for Health Decision Science of Harvard School of Public Health, Faculty Director of the Harvard Global Health Institute of the Harvard University, and Professor of Global Health and Social Medicine of the Harvard Medical School*) y la Dra. Jane J. Kim (Assistant Professor of Health Decision Science in the Department of Health Policy and Management at the Harvard School of Public Health).

Quisiera agradecer de forma especial el apoyo científico y personal durante más de 20 años del Dr. Xavier Bosch (Jefe del Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer del ICO), de la Dra. Silvia de Sanjosé (Jefa de la Unidad de Infecciones y Cáncer del ICO) y del Dr. Xavier Castellsagué (Jefe Clínico de la Unidad de Infecciones y Cáncer del ICO), así como la valiosa amistad y consejo de Cristina Rajo y Antonio Agudo en la preparación de este manuscrito.

15. ANEXO: ARTÍCULOS



Health and economic impact of HPV 16 and 18 vaccination and cervical cancer screening in India

M Diaz^{1,2,3}, JJ Kim², G Albero¹, S de Sanjosé^{1,4}, G Clifford⁵, FX Bosch¹ and SJ Goldie^{*,2}

¹Unit of Infections and Cancer (UNIC), Cancer Epidemiology Research Programme, Catalan Institute of Oncology (ICO), Av. Gran Via, s/n km. 2.7, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; ²Department of Health Policy and Management, Program in Health Decision Science, Harvard School of Public Health, 718 Huntington Avenue, 2nd Floor, Boston, MA 02115, USA; ³Department of Paediatrics, Obstetrics, Gynaecology and Preventive Medicine, Program in Public Health and the Methodology of Biomedical Research, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Bellaterra 08193 (Cerdanyola del Vallès), Spain; ⁴IDIBELL, CIBERESP, Barcelona, Spain; ⁵Infections and Cancer Epidemiology Group, Epidemiology and Biology Cluster, International Agency for Research on Cancer (IARC), 150 Cours Albert Thomas, Lyon CEDEX 08 69372, France

Cervical cancer is a leading cause of cancer death among women in low-income countries, with ~25% of cases worldwide occurring in India. We estimated the potential health and economic impact of different cervical cancer prevention strategies. After empirically calibrating a cervical cancer model to country-specific epidemiologic data, we projected cancer incidence, life expectancy, and lifetime costs (I\$2005), and calculated incremental cost-effectiveness ratios (I\$/YLS) for the following strategies: pre-adolescent vaccination of girls before age 12, screening of women over age 30, and combined vaccination and screening. Screening differed by test (cytology, visual inspection, HPV DNA testing), number of clinical visits (1, 2 or 3), frequency (1 ×, 2 ×, 3 × per lifetime), and age range (35–45). Vaccine efficacy, coverage, and costs were varied in sensitivity analyses. Assuming 70% coverage, mean reduction in lifetime cancer risk was 44% (range, 28–57%) with HPV 16,18 vaccination alone, and 21–33% with screening three times per lifetime. Combining vaccination and screening three times per lifetime provided a mean reduction of 56% (vaccination plus 3-visit conventional cytology) to 63% (vaccination plus 2-visit HPV DNA testing). At a cost per vaccinated girl of I\$10 (per dose cost of \$2), pre-adolescent vaccination followed by screening three times per lifetime using either VIA or HPV DNA testing, would be considered cost-effective using the country's per capita gross domestic product (I\$3452) as a threshold. In India, if high coverage of pre-adolescent girls with a low-cost HPV vaccine that provides long-term protection is achievable, vaccination followed by screening three times per lifetime is expected to reduce cancer deaths by half, and be cost-effective.

British Journal of Cancer (2008) **99**, 230–238. doi:10.1038/sj.bjc.6604462 www.bjcancer.com

Published online 8 July 2008

© 2008 Cancer Research UK

Keywords: HPV; cost-effectiveness; vaccination

More than 25% of cervical cancer cases worldwide occur in India (Ferlay *et al*, 2004). Although cervical cancer is the most frequent cancer diagnosis in Indian women, age-adjusted incidence rates vary between regions, ranging from 10.9 in Trivandrum to 47.2 per 100 000 person-years at risk in Chennai (Parkin *et al*, 2005).

Persistent infection with high risk types of human papillomavirus (HPV) is established as the key causal agent for cervical cancer (IARC, 2005). In India, overall HPV prevalence in women with normal cytology has been estimated to be 7.5% (de Sanjosé *et al*, 2007). Similar to cancer incidence, region-specific prevalence of HPV varies considerably (Sankaranarayanan *et al*, 2004; Franceschi *et al*, 2005; Laikangbam *et al*, 2007), likely attributable to genetic and cultural diversity, as well as heterogeneity between studies (Basu *et al*, 2003; Duttagupta *et al*, 2004).

New options for cervical cancer prevention motivate important questions in low-income countries. Traditional cytology screening, conducted at frequent intervals and requiring multiple clinic visits for women with abnormal cytology (e.g., screening, diagnostic

testing, and treatment), has been difficult to implement in India (Sankaranarayanan *et al*, 2001). Screening with HPV DNA testing and/or visual inspection with acetic acid (VIA) have been demonstrated to be acceptable and promising alternatives when embedded in a screening protocol that requires fewer visits (Bhatla *et al*, 2007; Ramachandran *et al*, 2007) and utilises cryotherapy conducted by nurses to treat the majority of early cancer precursors (Sankaranarayanan *et al*, 2001, 2006, 2007a, b). These strategies, less dependent on existing health system infrastructure and associated with greater rates of follow-up, are also expected to be cost-effective (Goldie *et al*, 2005).

Most recently, two new vaccines have been shown to be highly effective in preventing infection with HPV 16 and 18 in women without prior exposure to these types (FDA, 2006). Contemplating an HPV vaccination programme adds complexity to decision-making about India's national approach to cervical cancer control. The country will want to consider the burden of cervical cancer, the comparative effectiveness – and potential synergies – of vaccination and screening, the financial costs required to initiate and sustain programs, their cost-effectiveness, and the programmatic capacity and infrastructure necessary to effectively deliver a three-dose pre-adolescent vaccine. Although a single study would

*Correspondence: Professor SJ Goldie;

E-mail: sue_goldie@harvard.edu

Revised 9 May 2008; accepted 12 May 2008; published online 8 July 2008

be unable to include all of these factors, decision-analytic models can be used to synthesise the best available epidemiologic, clinical and economic data, and project long-term health and economic outcomes expected with different cancer prevention strategies. To provide insight to decision makers and stakeholders invested in reducing mortality from cervical cancer in India, we assessed the potential avertable burden of disease and cost-effectiveness associated with various vaccination and screening strategies.

MATERIALS AND METHODS

Analytic overview

A previously described computer-based model of cervical carcinogenesis (Goldie *et al*, 2007; Kim *et al*, 2007a) was calibrated to epidemiologic data in India and used to compare the health (cancer incidence reduction, life expectancy gains) and economic (discounted lifetime costs) impact of the following strategies: (1) HPV 16,18 vaccination of girls below age 12 (herein referred to as pre-adolescent vaccination), (2) screening of adult women over age 30 using HPV DNA testing, cervical cytology, or VIA, and (3) combined vaccination and screening. We followed published recommendations for economic evaluations (DCPP; Gold *et al*, 1996; Drummond *et al*, 2005; WHO CHOICE) by adopting a societal perspective and discounting future costs and life years by 3% annually. Performance of alternative strategies was measured using incremental cost-effectiveness ratios, defined as the additional cost of a specific strategy (in 2005 international dollars, I\$), divided by its additional benefit (per woman life expectancy gain), compared with the next most costly strategy. Parameter uncertainty was evaluated using one- and two-way sensitivity analysis, and probabilistic analysis.

Model

The individual-based stochastic model has been previously described (Goldie *et al*, 2007; Kim *et al*, 2007a), with the natural history of cervical cancer represented as a sequence of monthly transitions between mutually exclusive health states. Individual girls representative of a single birth cohort enter the model at age 9, before sexual debut, and are followed throughout their lifetimes. Transitions between health states depend on HPV type, age, and history of prior type-specific infection (i.e., natural immunity). Human papillomavirus types were categorized as follows: (1) high-risk type 16 (HR 16); (2) high-risk type 18 (HR 18); (3) other high-risk types (HR other) (HR types: 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, and 82 (IS39 and MM4 subtypes)), and (4) low-risk types (LR) (LR types: 6, 11, 30, 32, 34, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 57, 61, 64, 67, 69, 70, 71 (CP8061), 72, 81 (CP8304), 83 (MM7), and 84 (MM8), cand85, 86, cand89 (CP6108) and JC9710) (Muñoz *et al*, 2003). Women with infection with high-risk types and high-grade cervical disease may progress to invasive cancer, and may then be detected through symptoms or screening, be diagnosed and treated, or progress to the next stage of cancer. Women with cancer face stage-specific survival rates, although all women face all-cause age-specific competing mortality risks.

Epidemiological data

We assumed that the mechanism of cervical carcinogenesis does not fundamentally differ between countries; as such, initial natural history model estimates, and their plausible ranges, were based on the best available data regardless of specific setting. However, as epidemiology (e.g., HPV type distribution), risk factors (e.g., age at sexual debut, number of sexual partners), and age-specific cervical cancer rates differ between regions, we then calibrated the model to country-specific data. We capitalised on the availability of data from southeastern India for nearly all epidemiological targets

required for our calibration procedure. Age-specific and type-specific prevalence of HPV in women with normal cytology and age-specific prevalence and type distribution of cervical intra-epithelial neoplasia (CIN) lesions were derived from the IARC survey in the Tamil Nadu state (Franceschi *et al*, 2005); HPV type distribution in cervical cancer was extracted from a case-control study in the same state (Franceschi *et al*, 2003). Cancer incidence data were drawn from two population-based cancer registries from southern India, Bangalore (Karnataka) and Chennai (Tamil Nadu), reported in the Cancer Incidence in Five Continents (CI5C) (Parkin *et al*, 2005).

Details of the model parameterisation process can be found in the Supplementary Appendix and previous publications (Goldhaber-Fiebert *et al*, 2007; Goldie *et al*, 2007; Kim *et al*, 2007a). Briefly, after initial values and plausible ranges for each model input parameter were established, repeated simulations were undertaken, each drawing different combinations of parameter values and projecting model outcomes with each set of parameter combinations. The outcomes produced by each parameter set were scored according to their fit with multiple calibration target data based on likelihood scoring functions. A composite goodness-of-fit score for each parameter set was computed by summing the log likelihood of each model outcome. Figure 1 shows examples of model output from a sample of a good-fitting parameter sets compared with the empirical data. Additional results may be found in the Supplementary Appendix.

To explicitly incorporate the effect of parameter uncertainty, cost-effectiveness analyses were conducted with a random sample of good-fitting parameter sets, and results were reported as the mean and range of outcomes, whereas incremental cost-effectiveness ratios were reported as the ratio of the mean costs divided by the mean effects of one strategy *vs* another across the good-fitting parameter sets (Stinnett and Paltiel, 1997).

Strategies

Vaccination occurs before sexual debut (before age 12) and may or may not be combined with screening. In the base case analysis, we elected to assume 70% of the birth cohort was successfully vaccinated with three doses; in doing so, we aimed to (i) establish an estimate for the avertable burden of disease with optimal delivery and implementation of the intervention without making assumptions about the differential operational capacity to deliver the vaccine, and (ii) allow for comparison with other cost-effectiveness analyses in the literature. We also assumed vaccinated girls have life-long protection against HPV 16 and 18, but are subject to the same rate of infection with other high-risk HPV types as those who are not vaccinated. We explored the implications of waning immunity and different levels of coverage (10–90%) and vaccine efficacy (50–100%).

Screening strategies differ by the initial screening test (cervical cytology, VIA, HPV DNA testing), screening frequency (once, twice, three times per lifetime), target ages (35, 40, and 45), and the number of clinical visits (1, 2 or 3) required for women to be screened, be informed of results, and receive any necessary treatment. In the base case, we assumed 70% screening coverage starting at age 35 with subsequent screens occurring at 5-year intervals. In the three-visit cytology strategy, women are screened in the first visit, and those who are screen-positive undergo colposcopy/biopsy in a second visit, followed by treatment of abnormalities at a district or tertiary clinical care site in a third visit. Treatment for precancerous lesions or cancer depends on lesion size and type (e.g., cryosurgery, loop electrosurgical excision procedure, cold knife conisation, or simple hysterectomy). In the two-visit HPV DNA testing strategy, women are screened in the first visit, return for results in a second visit, and screen-positive women who are eligible for cryosurgery are treated on the same day; those who are not (e.g., lesions covering over 75% of the

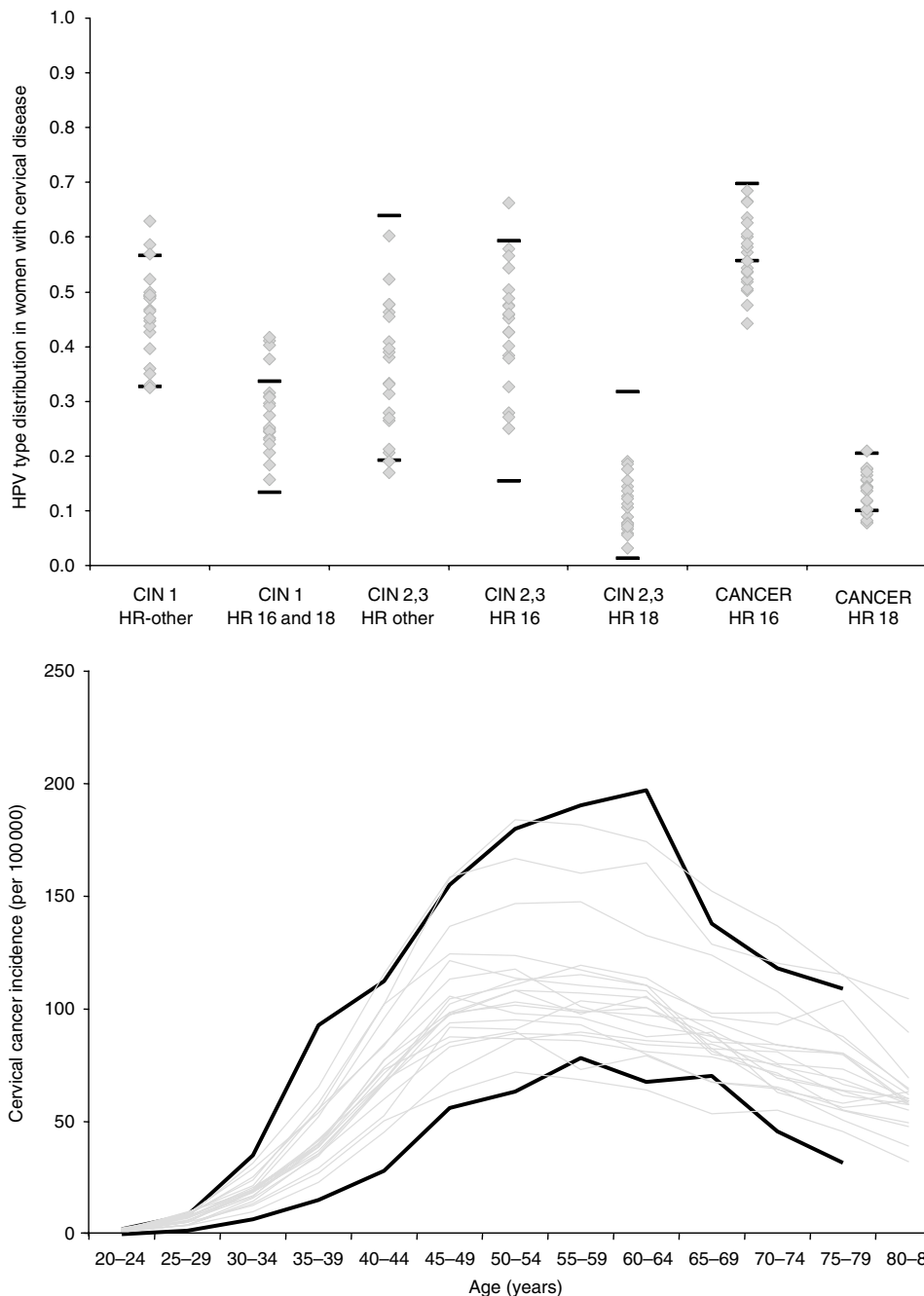


Figure 1 Model calibration. Selected model output from a random sample of good-fitting parameter sets are compared with the 95% confidence intervals of the empirical data (solid black lines) including HPV type distribution in cervical disease (upper panel) and age-specific cancer incidence rates (lower panel). Additional calibration results can be found in the Supplementary Appendix.

cervix or extending to the vaginal wall) are referred to a secondary facility for further diagnostic testing and, potentially, treatment. Loss to follow-up between each visit is assumed to be 15%. One-visit strategies (VIA and rapid HPV DNA testing) incorporate same-day screening and treatment for women with positive screening results.

Cost data

Selected cost estimates were based on data from a previously published analysis of screening in India (Goldie *et al*, 2005) (Table 1 and Supplementary Appendix). Costs from Goldie *et al*

(2005), which were in I\$2000 international dollars (I\$), were converted to I\$2005 using Purchasing Power Parity (PPP) conversion rates and the gross domestic product (GDP) implicit price deflator (World Bank). Since the HPV vaccine price and the programmatic costs to deliver a pre-adolescent vaccine in India are not yet known, we expressed a composite value, the ‘cost per vaccinated girl’, and varied it from I\$5 to I\$360. For example, for a composite cost of I\$10 per vaccinated girl, we assumed three doses of vaccine at \$2.00 each; wastage of \$0.90; freight and supplies of \$0.59; administration of I\$0.50; and immunisation support and programmatic costs of I\$2.00. All costs were expressed in I\$2005.

Table 1 Selected cost variables^a

Variable	Base case
<i>Vaccine costs^b</i>	
Cost per vaccinated individual	50.00
Vaccine cost (three doses × unit cost)	36.74
Vaccine wastage	5.51
Freight, supplies, supply wastage, and administration	2.81
Monitoring and programmatic services	2.94
Cold chain, injection safety, operational costs	2.00
<i>Screening, diagnostic, and treatment costs^{c,d}</i>	
HPV DNA test	10.30
Cytology	3.69
Visual inspection with acetic acid	1.25
Colposcopy and biopsy	40.30
Cryotherapy	16.00
Loop electrosurgical excision procedure	106.99
Cold knife conisation	237.02
Simple hysterectomy	338.59
<i>Invasive cervical cancer costs^e</i>	
Local	1611.57
Regional/distant	2346.94
<i>Patient time and transportation costs^f</i>	
Patient average hourly wage	0.30
Screening visit	0.74
Diagnostic visit	15.44
Cryotherapy visit	0.76
Loop electrosurgical excision procedure visit	15.49
Cold knife conisation visit	24.57
Simple hysterectomy visit	37.29

^aCosts reported in I\$2005, a currency that provides a means of translating and comparing costs among countries, taking into account differences in purchasing power (WHO, 2001). We capitalised on data published previously for an analysis of screening alternatives in India (Goldie et al, 2005). ^bVaccine cost is expressed as a composite estimate of cost per vaccinated girl, and this total value is varied from I\$5 to I\$360 in sensitivity analysis; shown is the base case value. We assume the 'cost per vaccinated girl' includes three doses, vaccine wastage, freight into the country, supplies and administration, incremental programmatic costs for immunisation services, and incremental costs of social mobilisation and outreach for a new pre-adolescent vaccine (see Supplementary Appendix). ^cScreening costs include staff time, supplies, HPV DNA assay or Papanicolaou test, and specimen transport. Diagnostic and treatment costs include staff time, supplies, and equipment depreciation; treatment includes cost of follow-up visits and complications. The cost of the HPV DNA test (i.e., hybrid capture test) was based on a previous analysis (Goldie et al, 2005). As this cost was intended to reflect an eventual negotiated price for developing countries, we assumed the same cost for the rapid test and decreased it by 50% in sensitivity analysis. ^dModel parameters were varied $\pm 75\%$ in sensitivity analysis. ^eInvasive cancer costs include both direct medical and direct non-medical costs. Direct medical costs of cancer care include staging of cancer severity, hospitalisation, stage-appropriate treatment, and follow-up visits. Direct non-medical costs and time costs associated with cancer care include all patient time in transport, waiting, receiving treatment, and hospitalisation as well as actual transport costs. ^fNon-medical costs include the time costs for two-way travel, waiting at the clinical site, and receiving treatment, and the cost of transport for an average of two follow-up visits. Screening and cryotherapy visits are carried out at a primary health clinic, whereas all other visits occur at a district hospital (see Supplementary Appendix). HPV, human papillomavirus.

RESULTS

Reduction in lifetime risk of cancer

Pre-adolescent vaccination alone reduced cancer incidence by 44% (range, 28–57%) and was more effective than screening alone (Figure 2, upper panel). A combined approach of pre-adolescent vaccination and screening of adult women was more effective than either alone (Figure 2, lower panel). The relative differences between individual testing strategies were attenuated in the presence of widespread vaccination.

Cost-effectiveness of vaccination and screening

Table 2 displays the cost-effectiveness results (cost per year of life saved (YLS)), as the cost per vaccinated girl is varied. In addition to conducting analyses that assumed all screening tests would be equally available (Table 2a), we performed analyses that assumed only HPV DNA testing was available (Table 2b). Although there is no consensus on a specific cost-effectiveness threshold, below which an intervention would be considered cost-effective, one suggested heuristic has been to use the country's per capita GDP (WHO, 2001). Although realistically the threshold ratio may need to be much lower for the intervention to be affordable, we considered strategies that had cost-effectiveness ratios lower than the per capita GDP in India (I\$3452) (World Bank) to be cost-effective.

All strategies equally available Assuming that all strategies were equally available (Table 2a) and provided the cost per vaccinated girl was I\$10 (\$2 per dose) or less, vaccination alone was more effective and cost-effective than screening alone. Vaccination and screening three times per lifetime with VIA was I\$290 per YLS. When the cost per vaccinated girl reached and exceeded I\$20, screening three times per lifetime (at ages 35, 40, and 45) with a single-visit VIA strategy was less costly and more cost-effective than vaccination alone, and cost I\$60 per YLS compared to no intervention. At a vaccine price per dose of approximately \$100 (I\$360 per vaccinated girl), vaccination was dominated by (i.e., either less costly and less cost-effective than or more costly and less effective than) screening alone. The cost-effectiveness ratio for a combined vaccination and screening strategy with single-visit VIA increased from I\$290 per YLS at I\$10 per vaccinated girl to I\$7230 per YLS at I\$360 per vaccinated girl.

Only HPV DNA testing available In some settings, reliable VIA screening and treatment in a single visit may not be feasible. If only HPV DNA testing was available (Table 2b), provided the cost per vaccinated girl was below I\$50, screening alone was dominated. Vaccination alone ranged from cost saving at I\$10 per vaccinated girl (\$2 per dose) to I\$890 per YLS at I\$50 per vaccinated girl. Across this same range of vaccine costs, pre-adolescent vaccination combined with two-visit HPV DNA testing three times per lifetime was I\$1780 per YLS; at higher costs (I\$360 per vaccinated girl) this strategy increased to I\$7650 per YLS, compared to the next best strategy.

Once the cost per vaccinated girl reached I\$50, screening alone was no longer dominated. In this case, screening three times per lifetime with two-visit HPV DNA testing was I\$720 per YLS, compared to no intervention. At a cost per vaccinated girl of I\$75 and above, vaccination alone was no longer cost-effective.

Sensitivity analysis

Assuming a cost of I\$20 per vaccinated girl, if VIA screening was 30% less sensitive and costs were increased to I\$2, vaccination alone dominated VIA screening, although VIA combined with vaccination approximated I\$975 per YLS (see Supplementary Appendix).

The choice between specific screening modalities was sensitive to assumptions about their relative costs, test performance, and ability to be delivered within one or two visits. For example, if training costs associated with VIA raised the total screening cost such that it would approach that of HPV DNA testing, vaccination plus screening three times per lifetime with two-visit HPV DNA testing was favored, at I\$1780 per YLS – if a rapid HPV DNA test was available, allowing for a single-visit screen-and-treat strategy, this result would become even more favourable. All strategies

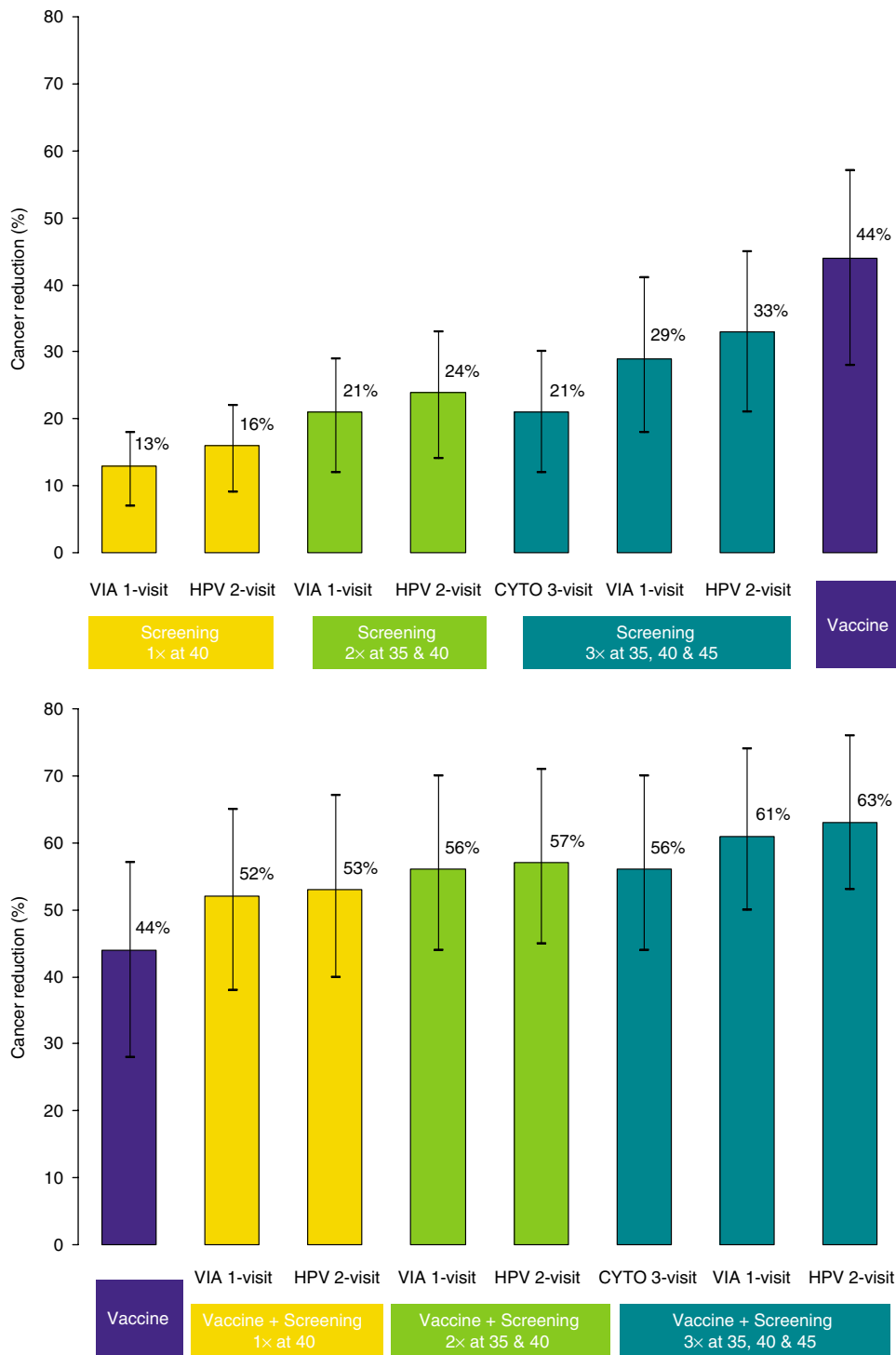


Figure 2 Reduction in lifetime risk of cervical cancer. The mean reduction in lifetime risk of cervical cancer is shown with strategies using either vaccination or screening (upper panel), and strategies combining both vaccination and screening (lower panel). The range represents the minimum and maximum reductions achieved for each strategy across the good-fitting parameter sets.

requiring multiple visits became more attractive when loss to follow-up was reduced.

We have previously reported how the comparative performance of different cervical cancer prevention strategies depends on several factors (Goldie *et al*, 2005, 2007; Garnett *et al*, 2006; Kim *et al*, 2007a). For screening, as noted above, these include test performance, cost, and loss to follow-up. For vaccination, these include vaccine efficacy, coverage, and duration of protection.

Figure 3 shows how different assumptions about vaccination and screening coverage will influence the level of cancer reduction achievable with a strategy of pre-adolescent vaccination, assuming 100% efficacy, combined with screening three times per lifetime using two-visit HPV DNA testing (shown by the bars). Similarly, Figure 3 shows how vaccine efficacy and coverage will influence the level of cancer reduction with a strategy of vaccination alone (shown by the lines). A combined strategy of vaccination and

Table 2 Mean cancer reduction and impact of the cost per vaccinated girl on the incremental cost-effectiveness ratios (I\$/YLS) of cervical cancer prevention strategies^a

Test	Mean cancer reduction	Cost per vaccinated girl ^b					
		I\$10	I\$20	I\$30	I\$50	I\$75	I\$360
		Approximate implied per dose cost					
		US\$2	US\$4	US\$6	US\$12	US\$20	US\$100
Table 2a. All strategies available							
Natural history (no screening or vaccination)		—	—	—	—	—	—
Screening 1 time per lifetime at age 40	One-visit VIA	13%	dom ^c	dom ^c	dom ^c	dom ^c	dom ^c
	Two-visit HPV DNA	16%	dom ^c	dom ^c	dom ^c	dom ^c	dom ^c
Screening two times per lifetime at ages 35 and 40	One-visit VIA	21%	dom ^c	dom ^c	dom ^c	dom ^c	dom ^c
	Two-visit HPV DNA	24%	dom ^c	dom ^c	dom ^c	dom ^c	dom ^c
	Three-visit cytology	21%	dom ^c	dom ^c	dom ^c	dom ^c	dom ^c
Screening three times per lifetime at ages 35, 40, and 45	One-visit VIA	29%	dom ^c	I\$60	I\$60	I\$60	I\$60
	Two-visit HPV DNA	33%	dom ^c	dom ^c	dom ^c	dom ^c	dom ^c
Vaccination		44%	CS^d	dom ^c	dom ^c	dom ^c	dom ^c
Vaccination+screening one time per lifetime at age 40	One-visit VIA	52%	dom ^c	dom ^c	dom ^c	dom ^c	dom ^c
	Two-visit HPV DNA	53%	dom ^c	dom ^c	dom ^c	dom ^c	dom ^c
Vaccination+screening two times per lifetime at ages 35 and 40	One-visit VIA	56%	dom ^c	dom ^c	dom ^c	dom ^c	dom ^c
	Two-visit HPV DNA	57%	dom ^c	dom ^c	dom ^c	dom ^c	dom ^c
	Three-visit cytology	56%	dom ^c	dom ^c	dom ^c	dom ^c	dom ^c
Vaccination+screening three times per lifetime at ages 35, 40, and 45	One-visit VIA	61%	I\$290	I\$340	I\$630	I\$1200	I\$1920
	Two-visit HPV DNA	63%	I\$82 540	I\$82 540	I\$82 540	I\$82 540	I\$7230

Table 2b. Only two-visit HPV DNA testing available

Natural history	—	—	—	—	—	—
Screening alone three times per lifetime	dom ^c	dom ^c	dom ^c	I\$720	I\$720	I\$720
Vaccination	CS^d	I\$190	I\$390	I\$890	dom ^c	dom ^c
Vaccination+screening three times per lifetime	I\$1780	I\$1780	I\$1780	I\$1780	I\$2030	I\$7650

^aAfter eliminating strategies that are dominated, incremental cost-effectiveness ratios are calculated for the remaining strategies and are expressed in I\$2005 per YLS. The incremental cost-effectiveness ratios shown represent the mean costs divided by the mean effects of the good-fitting parameter sets. ^bCost per vaccinated girl includes three doses of vaccine, wastage, freight and supplies, administration, and immunisation support and programmatic costs. ^cdom: these strategies are either more costly and less effective, or less costly and less cost-effective, than alternative options, and are thus considered dominated. ^dCS: cost saving. HPV: human papillomavirus. VIA: visual inspection with acetic acid.

screening always provided greater cancer reduction than vaccination alone; however, the incremental benefits achieved by adding screening three times per lifetime were greater at lower vaccination coverage rates.

We can also obtain information about the coverage levels of vaccination and screening required to achieve a specific threshold reduction in cervical cancer from Figure 3. For example, without screening, a threshold of 50% cancer reduction (dashed red line) was expected to be attainable with vaccination alone only at vaccination coverage rates exceeding 80% and vaccine efficacy of 100%. When screening and vaccination were combined, however, several strategies would potentially achieve this threshold. At vaccination coverage rates of 40–50%, screening coverage would need to exceed 80%, but at vaccination coverage of 70%, screening coverage of 40–50% would suffice. Assuming a cost per vaccinated girl of I\$10, the vast majority of these combination strategies had cost-effectiveness ratios less than the per capita GDP when compared to the next best strategy.

DISCUSSION

The vaccine-preventable cervical cancer burden in India is a product of several factors, including the underlying cervical cancer incidence, the proportion of cancer attributable to HPV 16 and 18, the long-

term vaccine efficacy, and the ability to achieve high coverage in adolescent girls before sexual activity. Our results showed that with 70% coverage, the expected mean reduction in the lifetime risk of cervical cancer with pre-adolescent vaccination alone was 44%.

The effectiveness of the vaccine could be lower than we projected if older girls, who may have been infected previously with type 16 or 18, are vaccinated; if there is less robust vaccine-induced immunity in girls with other diseases, such as severe anaemia, chronic illness or HIV; or if vaccine-induced immunity wanes while individuals are still at risk for new HPV infections. On the other hand, the impact of the vaccine could be higher if there is long-term cross-protection against non-16,18 type infection; if there are herd immunity benefits to unvaccinated individuals; and if non-cervical HPV 16,18-related cancers and diseases are prevented. For most of these factors, a lack of data prohibit us from estimating the magnitude of individual potential effects; that being said, these are uncertain issues for which empiric data are needed.

We found that a combined approach of pre-adolescent vaccination and screening three times per lifetime after age 30, both at 70% coverage, provided a mean cancer reduction of 56–63%, depending on the specific screening strategy. Because the mechanisms of effectiveness for vaccination and screening differ, with vaccination preventing infections with HPV types 16 and 18, and screening allowing for treatment of precancerous lesions (caused by any high-risk HPV type) before progression to invasive

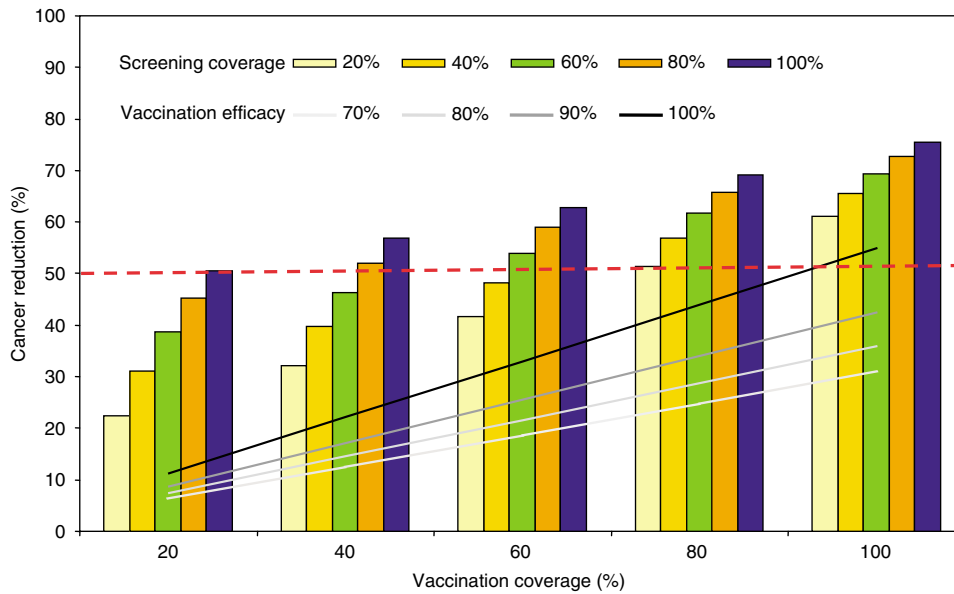


Figure 3 Impact of vaccination coverage, screening coverage, and vaccine efficacy on clinical benefits. This figure depicts how cancer reduction is influenced by different levels of vaccination and screening coverage with a combined strategy of vaccination plus screening three times per lifetime using two-visit HPV DNA testing. Cancer reduction is on the y axis, and vaccination coverage on the x axis. The coloured bars represent different coverage levels for screening (pale yellow, 20%; gold, 40%; green, 60%; orange, 80%; blue, 100%). The lines represent a strategy of vaccination alone at different levels of vaccine efficacy (white, 70%; light grey, 80%; dark grey, 90%; black, 100%). The dashed red line represents a threshold of 50% cancer reduction.

cancer, they are synergistic, and provide substantially greater benefits than either alone. Although screening three time per lifetime prevents additional deaths from non-16 and 18-type associated cancers, as well as 16,18-associated cancers in the proportion of the population not vaccinated, it also provides some insurance of cancer risk protection in the context of the uncertainty around long-term vaccine performance in a non-clinical trial situation. For example, across the good-fitting parameter sets, the mean cancer reduction with vaccination alone ranged from 28 to 57%, whereas with combined vaccination and screening three times per lifetime using two-visit HPV DNA testing ranged from 53 to 76%.

The cost-effectiveness of HPV vaccination will depend mostly on the incremental programmatic costs associated with adding a pre-adolescent vaccine to India's vaccination programme, and also on the ultimate negotiated vaccine price for India. We found that provided the cost per vaccinated girl was I\$10 or less (per dose cost of approximately \$2), vaccination alone was more effective and cost-effective than screening alone. A combined approach of pre-adolescent vaccination and screening three times per lifetime (at ages 35, 40, and 45) using VIA cost I\$290 per YLS; this ratio is a fraction of India's per capita GDP, and would be considered very cost-effective according to suggested benchmarks for developing countries (WHO, 2001). As the cost per vaccinated girl exceeded I\$10, vaccination alone was no longer more efficient than screening alone. The incremental cost-effectiveness ratio for pre-adolescent vaccination followed by screening in adulthood three times per lifetime varied from I\$340 per YLS at I\$20 per vaccinated girl, to I\$1920 per YLS at I\$75 per vaccinated girl. At a cost per dose of approximately \$100 (I\$360 per vaccinated girl), vaccination followed by screening exceeded I\$7000 per YLS.

Although the rank-ordering of screening strategies from most effective to least effective, was two-visit HPV DNA testing, single-visit VIA, and three-visit cytology, differences between these screening approaches were somewhat attenuated at higher vaccination coverage rates. Vaccination plus screening three times per lifetime with two-visit HPV DNA screening consistently exceeded I\$80 000 per YLS due to a VIA strategy's lower cost and ability to deliver screening and treatment in a single visit.

However, with plausible changes in relative costs and test performance, and the ability to obtain a same-day test result, the use of HPV DNA testing was equally attractive. If a cytology-based strategy could be conducted in two visits without the use of colposcopy for diagnostic confirmation, it could be more attractive than predicted by our analysis due to reduced loss to follow-up. The results of this sensitivity analysis indicate that regions in India should consider their own situations and infrastructure, and identify which of these screening test options will be most feasible for them. Most importantly, regardless of specific test choice, our results provide strong support for screening adult women two to three times per lifetime in addition to pre-adolescent vaccination.

Other influential assumptions on the cost-effectiveness ratio include the values used for vaccine efficacy and the annual discount rate. If vaccine efficacy is low, girls who are not protected still accrue the costs of vaccination, thereby making it less cost-effective. Cost-effectiveness analyses should be revisited as future data become available on efficacy, necessity for and cost of boosters, and ability to reach young girls who are not yet sexually active. Since the cancer prevention benefits to vaccinated girls occur years after the costs are paid, the effect of discounting both costs and benefits equally, as recommended by guidelines for economic evaluations, (DCPP; Gold *et al*, 1996; Drummond *et al*, 2005; WHO CHOICE) is substantial. We acknowledge the complexity of the decision faced by countries on whether to adopt the HPV vaccine, given the irrefutable reality that women who will benefit from vaccination are not in the same birth cohorts as the women who benefit from screening in the short-run. Even so, as we have documented in other work, the benefits of HPV 16,18 vaccination, when presented in formats that are not influenced by discounting, are comparable to those of other new vaccines. For example, we found that per 1000 girls vaccinated, 15 deaths would be averted (Goldie *et al*, 2008 in press), which compares favourably to 3 deaths prevented per 1000 children vaccinated for rotavirus (IAVI/PATH, 2007).

We recognise that because vaccination and screening are applied to such different age groups, rely to different degrees on existing infrastructure, and require the mobilisation of financial resources that are likely to come from different 'pots', the feasibility of achieving wide coverage with screening vs vaccination could vary

greatly within India, providing a challenge in designing a national prevention programme. It is possible that in regions where screening is not likely to be feasible, focused efforts to achieve high coverage rates for pre-adolescent vaccination would be the most worthwhile investment. In contrast, in regions where screening is successfully being conducted within demonstration projects or clinical studies, it may be most cost-effective to continue to expand those efforts and combine them with pre-adolescent vaccination – at vaccination coverage rates of even 50%, a combined approach could substantially reduce the incidence of cancer.

In India, where out-of-pocket costs of health care can topple a household into extreme poverty, if the opportunity for vaccination is restricted to those willing to pay higher costs in the private sector, most women will not benefit. From a population perspective, since 80% of Indian women live on less than \$2 per day (World Bank), even at a drastically reduced price, the vast majority could not afford this vaccine and provision by the public health sector will be necessary. Although a cost-effectiveness analysis provides information on value for money to a decision maker with a long-term perspective on investing in health, it is not equivalent to providing information on affordability to the payer for whom the short-term perspective is more relevant. Both the financial costs (i.e., affordability) and the cost-effectiveness profile (i.e., value for money) of an HPV vaccine will need to be favourable as this vaccine will compete for dollars earmarked for existing immunisation programs.

Our analysis has several limitations, and thus, we emphasise that our results are intended to provide quantitative approximations of the potential benefits of HPV vaccination, and to provide qualitative insight into the relative value of primary and secondary prevention. We have previously discussed the limitations inherent in our modelling approach (Goldhaber-Fiebert *et al*, 2007; Goldie *et al*, 2007; Kim *et al*, 2007a), but we briefly mention key points here. In addition to model parameter uncertainty, there are uncertainties with respect to the natural history of HPV, especially in older women, the nature of type-specific immunity following natural infection, and the relationships between different HPV types in the case of multiple infections. Similarly, a lack of high quality data on temporal trends of HPV-related disease limited our ability to calibrate the model to different time points, and contributed to the choice to simulate a single birth cohort.

We made a tradeoff in choosing to use our individual-based microsimulation model for this analysis and not our HPV 16 and 18 transmission model (Kim *et al*, 2007b). This was a purposeful decision as the former can simulate detailed screening strategies as well as vaccination, and includes other HPV types not targeted by the vaccine, enabling us to take advantage of all available data by calibrating to many epidemiological targets (Garnett *et al*, 2006). As the model includes vaccine-targeted and non-targeted HPV types, we were able to explore the potential effect of an increase in non-vaccine-targeted HPV types. We have previously documented a small expected increase in non-16,18 cancers (Goldie *et al*, 2003, 2007), although we again found that the impact on the main cost-effectiveness results was small. While our independent dynamic model (Kim *et al*, 2007b) has been previously used to include the herd immunity effects in an HPV vaccine policy analysis, sensitivity analyses that reduced incidence based on these findings,

found the main policy results would be unlikely to change. Data on type-specific transmission by age and sex will be useful to include in future analyses once available.

Given the range of uncertainties and the limitations of this analysis, our findings should be considered exploratory and our estimates of cost-effectiveness approximate, and should be interpreted in the context of the analytic purpose of this work, that is, to leverage the best available data to provide insight into decisions that policy makers in India are discussing right now. A country as large and as heterogeneous as India will need to conduct its own financial analyses, assess the effectiveness and feasibility of alternative modes of delivery, and identify potential economies of scale with other programmes that might target adolescents. The strategies that we have identified as cost-effective in this analysis may still be prohibitively expensive in India, and information on affordability, potential financing mechanisms, and likelihood of uptake and acceptability will need to be considered by decision makers as well.

Prevention and treatment of cervical cancer, the leading cause of cancer in Indian women, is a priority according to the country's National Cancer Control Programme (Government of India, 2005). On the basis of age-specific incidence and projected demographic changes, the expected new cases of cervical cancer in India will increase from 132 082 in year 2002, to more than 330 000 in 2050 (Ferlay *et al*, 2004). The vast majority of women will lack curative treatment, and thus, approximately two-thirds will die from this preventable disease. The implications for these women's families and communities are profound, as this cancer affects women at an age when they are vital to social and economic stability. The opportunity to prevent these deaths is now inarguable with the availability of a vaccine to prevent HPV 16,18 infection, new diagnostics for HPV DNA testing, and promising secondary prevention strategies that target women after age 30 and perform screening and treatment in as few visits as possible (Goldie *et al*, 2005). If the cost per vaccinated girl is less than \$10, implying a per dose cost of approximately \$2, vaccination is likely to be extremely cost-effective in India. The most effective strategy, within a framework that would still be potentially cost-effective in India, would be pre-adolescent vaccination, followed by screening three times per lifetime between ages 35 and 45; assuming a vaccination coverage rate of 70%, this strategy would be expected to prevent more than 1.25 million cervical cancer deaths over the lifetimes of 10 consecutive birth cohorts.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the Harvard Global HPV and Cervical Cancer Modeling Team. This study was funded by the Bill and Melinda Gates Foundation (30505), who had no role in the design and conduct of the study, collection, management, analysis, and interpretation of the data, or preparation, review, or approval of the manuscript.

Supplementary Information accompanies the paper on British Journal of Cancer website (<http://www.nature.com/bjc>)

REFERENCES

- Basu A, Mukherjee N, Roy S, Sengupta S, Banerjee S, Chakraborty M, Dey B, Roy M, Roy B, Bhattacharyya NP, Roychoudhury S, Majumder PP (2003) Ethnic India: a genomic view, with special reference to peopling and structure. *Genome Res* 3(10): 2277–2290
- Bhatla N, Ramachandran S, Virmani A, Arora VK, Gulati A, Singla S, Kriplani A, Bell L, Sellors J, Lorincz A, Eder P (2007) Correlation of FastHPV and Cytology: Performance trial results from India. 24th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, November 3–9 2007, Beijing, China, 1C-03
- de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, Bosch FX (2007) Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 7: 453–459
- Disease Control Priorities Project (DCPP) Available: <http://www.dcp2.org/main/Home.html> Accessed: 02 October 2007
- Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL (eds) (2005) *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programs*, 3rd edn, New York, NY: Oxford University Press

- Duttagupta C, Sengupta S, Roy M, Sengupta D, Bhattacharya P, Laikangbam P, Roy S, Ghosh S, Das R (2004) Are Muslim women less susceptible to oncogenic human papillomavirus infection? A study from rural eastern India. *Int J Gynecol Cancer* 14(2): 293–303
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM (2004) GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 2.0. IARC Cancer Base No. 5. Lyon, France: IARC Press
- Food and Drug Administration (FDA) (2006) FDA licenses new vaccine for prevention of cervical cancer and other diseases in females caused by human papillomavirus. 8 June 2006. Available at: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01385.html> Accessed: 02 October 2007
- Franceschi S, Rajkumar R, Snijders PJ, Arslan A, Mahe C, Plummer M, Sankaranarayanan R, Cherian J, Meijer CJ, Weiderpass E (2005) Papillomavirus infection in rural women in southern India. *Br J Cancer* 92(3): 601–606
- Franceschi S, Rajkumar T, Vaccarella S, Gajalakshmi V, Sharmila A, Snijders PJ, Munoz N, Meijer CJ, Herrero R (2003) Human papillomavirus and risk factors for cervical cancer in Chennai, India: a case-control study. *Int J Cancer* 107(1): 127–133
- Garnett G, Kim JJ, French K, Goldie SJ (2006) Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine* 24: S178–S186
- Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC (1996) Cost-Effectiveness in Health and Medicine. New York, NY: Oxford University Press
- Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Ortendahl J, Kuntz KM, Goldie SJ, Salomon JA (2007) Modeling human papillomavirus for analyses of screening and vaccination. *Popul Health Metr* 5(1): 11
- Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo-Tobar A, Levin C, Mahe C, Wright TC, Alliance for Cervical Cancer Prevention Cost Working Group (2005) Cost-effectiveness of cervical cancer screening in five developing countries. *N Engl J Med* 353(20): 2158–2168
- Goldie SJ, Grima D, Kohli M, Wright TC, Weinstein M, Franco E (2003) A comprehensive natural history model of HPV infection and cervical cancer to estimate the clinical impact of a prophylactic HPV-16/18 vaccine. *Int J Cancer* 106(6): 896–904
- Goldie SJ, Kim JJ, Kobus K, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon J, O'Shea MK, Bosch FX, de Sanjose S, Franco EL (2007) Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine* 25(33): 6257–6270
- Goldie SJ, O'Shea M, Campos NG, Diaz M, Sweet S, Kim SY (2008) Health and economic outcomes of HPV 16,18 vaccination in 72 GAVI-eligible countries. *Vaccine* (in press)
- Government of India (2005) National Cancer Control Programme in India. Available: http://india.gov.in/sectors/health_family/national_cancer.php Accessed: 02 October 2007
- IARC (2005) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 90 Human Papillomaviruses. Lyon: IARC
- IAVI/PATH (2007) HPV Vaccine Adoption in Developing Countries: Cost and Financing Issues. International AIDS Vaccine Initiative/Program for Appropriate Technology in Health (PATH). Available at <http://www.iavi.org/viewfile.cfm?fid=47496> Accessed 29 February 2008
- Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ (2007b) The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resources setting. *Br J Cancer* 97: 1322–1328
- Kim JJ, Kuntz KM, Stout NK, Mahmud S, Villa LL, Franco EL, Goldie SJ (2007a) Multi-parameter calibration of a natural history model of cervical cancer. *Am J Epidemiol* 166(2): 137–150
- Laikangbam P, Sengupta S, Bhattacharya P, Duttagupta C, Dhabali Singh T, Verma Y, Roy S, Das R, Mukhopadhyay S (2007) A comparative profile of the prevalence and age distribution of human papillomavirus type 16/18 infections among three states of India with focus on northeast India. *Int J Gynecol Cancer* 17(1): 107–117
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ (2003) Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 348: 518–527
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Storm H (2005) *Cancer Incidence in Five Continents, Vols. I to VIII*. Lyon: IARC, CancerBase No. 7
- Ramachandran S, Bhatla N, Virmani A, Bell L, Payne E, Dong L, Chen G, Sellors J, Lorincz A, Eder P (2007) A fast affordable sensitive test for Hpv in developing countries: performance trial results from India. *24th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop*, November 3–9, 2007, Beijing, China, PS6-59
- Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R (2001) Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. *Bull World Health Organ* 79: 954–962
- Sankaranarayanan R, Chatterji R, Shastri SS, Wesley RS, Basu P, Mahe C, Muwonge R, Seigneurin D, Somanathan T, Roy C, Kelkar R, Chinoy R, Dinshaw K, Mandal R, Amin G, Goswami S, Pal S, Patil S, Dhakad N, Frappart L, Fontaniere B (2004) Accuracy of human papillomavirus testing in primary screening of cervical neoplasia: results from a multicenter study in India. *Int J Cancer* 112(2): 341–347
- Sankaranarayanan R, Dinshaw K, Nene BM, Ramadas K, Esmey PO, Jayant K, Somanathan T, Shastri S (2006) Cervical and oral cancer screening in India. *J Med Screen* 13(Suppl 1): S35–S38
- Sankaranarayanan R, Esmey PO, Rajkumar R, Muwonge R, Swaminathan R, Shanthakumari S, Fayette JM, Cherian J (2007a) Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial. *Lancet* 370(9585): 398–406
- Sankaranarayanan R, Rajkumar R, Esmey PO, Fayette JM, Shanthakumary S, Frappart L, Thara S, Cherian J (2007b) Effectiveness, safety and acceptability of 'see and treat' with cryotherapy by nurses in a cervical screening study in India. *Br J Cancer* 96(5): 738–743
- Stinnett AA, Paltiel DA (1997) Estimating CE ratios under second-order uncertainty: the mean ratio versus the ratio of the means. *Med Decis Making* 17: 483–489
- World Bank, World Development Indicators Available at: <http://devdata.worldbank.org/data-query/> Accessed 02 October 2007
- World Health Organization (WHO) (2001) Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development: Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: World Health Organization
- World Health Organization statistical information system: CHOICE (CHOosing Interventions that are Cost Effective). Available at: <http://www.who.int/choice/en/> Accessed 02 October 2007



Exploring the cost-effectiveness of HPV vaccination in Vietnam: Insights for evidence-based cervical cancer prevention policy

Jane J. Kim^{a,*}, Katie E. Kobus^a, Mireia Diaz^{a,b,c}, Meredith O'Shea^a, Hoang Van Minh^d, Sue J. Goldie^a

^a Department of Health Policy and Management, Program in Health Decision Science, Harvard School of Public Health, 718 Huntington Avenue, 2nd Floor, Boston, MA 02115, United States

^b Unit of Infections and Cancer (UNIC), Cancer Epidemiology Research Program (CERP), Catalan Institute of Oncology (ICO), Avenue Gran Via, s/n km. 2.7, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

^c Department of Paediatrics, Obstetrics, Gynaecology and Preventive Medicine, Program in Public Health and the Methodology of Biomedical Research, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), 08193 Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Spain

^d Health Economics Department, Hanoi Medical University, No 1, Ton That Tung, Dong Da, Hanoi, Vietnam

ARTICLE INFO

Article history:

Received 4 January 2008
Received in revised form 5 May 2008
Accepted 12 May 2008
Available online 4 June 2008

Keywords:

Cost-effectiveness
Human papillomavirus
Cervical cancer

ABSTRACT

Using mathematical models of cervical cancer for the northern and southern regions of Vietnam, we assessed the cost-effectiveness of cervical cancer prevention strategies and the tradeoffs between a national and region-based policy in Vietnam. With 70% vaccination and screening coverage, lifetime risk of cancer was reduced by 20.4–76.1% with vaccination of pre-adolescent girls and/or screening of older women. Only when the cost per vaccinated girl was low (i.e., <\$25) was vaccination combined with screening (three times per lifetime or every 5 years) favored in both regions; at high costs per vaccinated girl (i.e., >\$100), screening alone was most cost-effective. When optimal policies differed between regions, implementing a national strategy resulted in health and economic inefficiencies. HPV vaccination appears to be an attractive cervical cancer prevention strategy for Vietnam, provided high coverage can be achieved in young pre-adolescent girls, cost per vaccinated girl is <\$25 (i.e., <\$5 per dose), and screening is offered at older ages.

© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Cervical cancer incidence in Vietnam is approximately 20.2 cases per 100,000 person-years at risk [1], yet there is substantial variation within the country. In the Northern city of Hanoi, incidence rates are as low as 6.8 per 100,000 women [2], whereas in the Southern city of Ho Chi Minh, rates are as high as 26.0 per 100,000 women [3]. This variation is consistent with the observed five-fold difference between the two regions in prevalence of high-risk “oncogenic” human papillomavirus (HPV), the causal agent of cervical cancer, as well as differences in patterns of sexual behavior that contribute to HPV transmission [4].

Cervical cancer prevention efforts in Vietnam have generally relied on opportunistic screening, with overall low levels of coverage. A population-based screening program in Ho Chi Minh City and a pilot screening project in Hanoi, established by the Viet/American Cervical Cancer Prevention Project, have demonstrated the ability to introduce cytology screening within the context of a 5-year screening program, starting at age 30 [5], although the long-term

impact on cancer incidence is not yet known. Research efforts in other low-resource settings have also suggested that alternative strategies utilizing other screening modalities, such as HPV DNA testing, improve the sensitivity of a single screening test, and when used in a one-visit or two-visit strategy, enhance the linkage between screening and treatment and may be cost-effective [6–9].

More recently, vaccines against HPV types 16 and 18, two of the most common high-risk types and responsible for more than 70% of cervical cancer cases [10], create opportunities for primary prevention in areas of the world where organized secondary prevention with screening has been difficult. Decision makers in Vietnam are now faced with multiple options to reduce mortality from cervical cancer, but need to consider which of these are most likely to be effective, affordable, feasible, acceptable, and sustainable. In addition, they need to comparatively evaluate the cost-effectiveness of cervical cancer prevention programs in relation to interventions for other diseases [11]. Since no single study can inform the full spectrum of factors that need to be considered, model-based analyses conducted from a decision science perspective can be employed to synthesize available epidemiological, clinical, and economic data, as well as take into account the uncertainty in those data; these models are then used to project the expected long-term consequences of different choices.

* Corresponding author. Tel.: +1 617 432 0095; fax: +1 617 432 0190.
E-mail address: jkim@hsph.harvard.edu (J.J. Kim).

To inform the decision making process, we assessed the health and economic outcomes associated with cervical cancer prevention strategies in Vietnam and elucidated what factors and uncertainties were most influential on the results. Because of the variations in cervical cancer incidence between North and South Vietnam, we identified and juxtaposed the optimal strategies in each of the regions. Although previous model-based cost-effectiveness analyses have evaluated cervical cancer prevention strategies in countries with known regional variations in risk factors and cervical cancer risk, to date, this analysis is the first to explore and quantify the clinical and economic tradeoffs of establishing a national versus region-based policy for cervical cancer prevention.

2. Methods

2.1. Model

We synthesized available epidemiological, clinical, and economic data from Vietnam and neighboring Asian countries using a previously described individual-based Monte Carlo simulation

model [12–14]. This model is comprised of health states that are descriptive of each patient's underlying true health, including HPV infection status, grade of precancerous lesions, and stage of invasive cancer. Individual girls enter the model at age 9, prior to sexual debut and free of HPV infection, and transition between health states throughout their lifetimes. Each month, females face an age-dependent risk of acquiring HPV infection; those with infection can subsequently develop low- or high-grade lesions, categorized as cervical intraepithelial neoplasia, grade 1 (CIN 1) or grade 2,3 (CIN 2,3), and those with CIN 2,3 can progress to invasive cancer. Women with cancer can be detected via symptoms or screening, and face stage-specific survival rates (i.e., local, regional, distant stages); all women are subject to mortality from competing causes. Transitions between health states are governed by age, HPV type, and type-specific natural immunity following infection and clearance of HPV infections. HPV type is categorized as (1) high-risk type 16 (HR-16); (2) high-risk type 18 (HR-18); (3) other high-risk types (HR-other), including 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, and 82; and (4) low-risk (LR) types, including 6, 11, 26, 32, 34, 40, 42, 44, 53, 54, 55, 57, 61, 62, 64, 67, 69, 70, 71, 72, 81, 83, and 84.

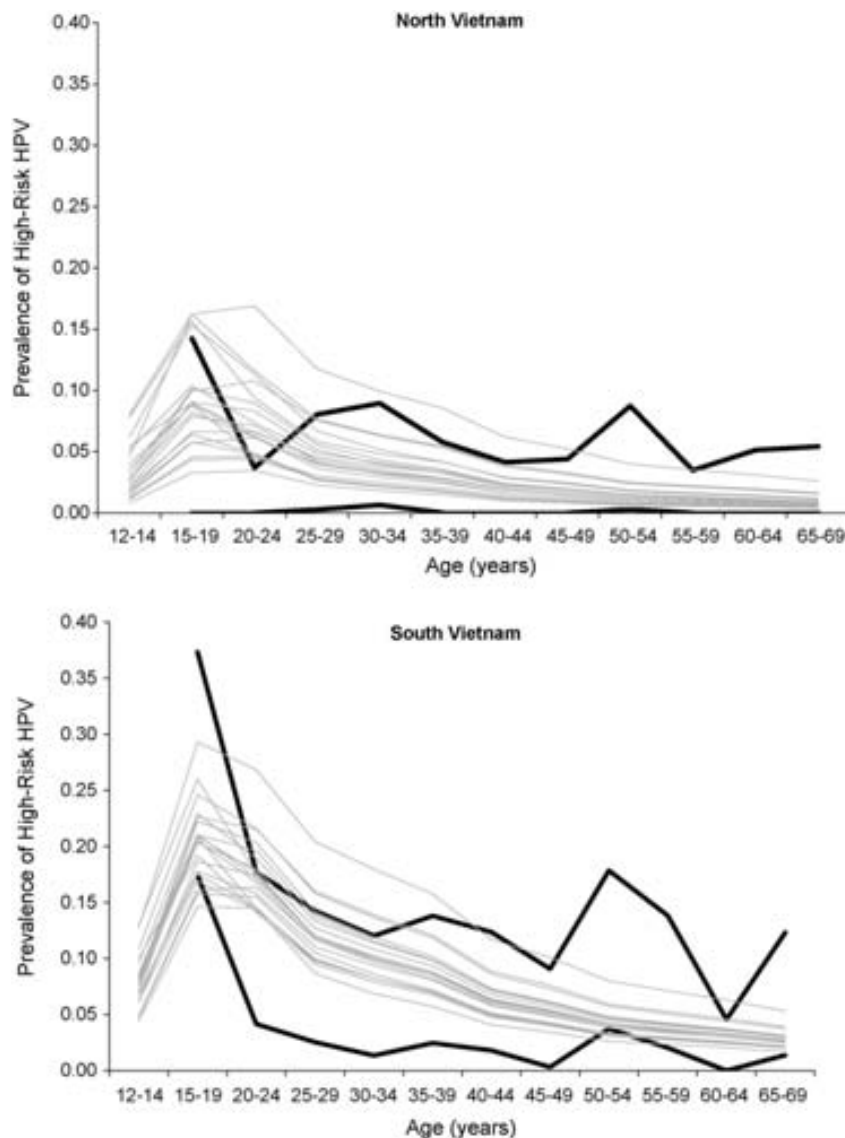


Fig. 1. Model calibration outputs. Prevalence of high-risk HPV from a sample of good-fitting sets from the north (top) and the south (bottom), compared with empirical data. Gray curves represent model output for a sample of 25 good-fitting sets in the north (top) and the south (bottom). Bold lines depict the 95% confidence intervals of the empirical data [4,15].

2.2. Input parameters and costs

Model parameters were initially established using the best available information on the natural history of HPV infection and cervical carcinogenesis. The model was then adapted to the Vietnamese context by using likelihood-based methods to fit the model to country-specific epidemiological data. Models were tailored to the northern and southern regions separately using data from Hanoi and Ho Chi Minh City, respectively. For this analysis, we elected to calibrate two distinct models to ensure projected outcomes approximated observed epidemiological differences between the northern and southern regions.

Age-specific prevalence of high- and low-risk HPV were from studies that conducted HPV DNA testing of married women with normal cytology aged 15–85 years in both Hanoi (*n* = 983) and Ho Chi Minh City (*n* = 914), collected as part of the IARC HPV prevalence survey [4,15]. In addition, estimates of age-specific cervical cancer incidence were based on data from cancer registries in Hanoi, where 515 cases were reported from 1991 to 1997, and Ho Chi Minh City, where 2289 cases were reported from 1995 to 1998 [16]. Where region-specific estimates either were based on low sample sizes or were lacking, we used additional data from Vietnam to reflect population prevalence at the country level for the calibration exercises. Age-specific prevalence of CIN 1 and CIN 2,3 were obtained from the IARC prevalence study and included women over age 15 with adequate cytology results pooled from both Hanoi and Ho Chi Minh City (*n* = 2308) [17,18]. Although there were no published data on HPV type distribution among Vietnamese women at the time of analysis, we estimated HPV prevalence among women with CIN or invasive cancer using data from neighboring Asian countries, such as Thailand, Malaysia, and the Philippines [10,17–20].

We allowed baseline natural history parameters to vary over plausible ranges. Using a likelihood-based scoring algorithm, we identified unique sets of parameter values that achieved close fit to the empirical data in each of the two regions and proceeded with the analysis using a sample of good-fitting parameter sets. Fig. 1 shows examples of model calibration outputs using 25 good-fitting parameter sets for the model representing the north (top panel) and the model representing the south (bottom panel). The baseline parameter values, plausible ranges, and calibration target data used in this analysis are provided in Supplemental Appendix; details of the model structure and calibration process have been described elsewhere [12,13].

We included health-related costs, such as clinic visits, screening tests, diagnostic work-up, treatment of lesions or cancer, vaccine, administration, and programmatic costs. Also included were non-medical costs, such as transportation required to access care, and the costs of patient time (Table 1). Since the price of the vaccine and cost of delivery in Vietnam are not yet known, we assumed a composite cost per vaccinated girl, which was varied from I\$10 (per dose cost of \$2) to I\$450 (per dose cost of \$127); for example, for a composite cost of I\$50 per vaccinated girl, we assumed three doses of vaccine at \$12.25 each (\$36.75 total), wastage of I\$5.51, freight, supplies, and supply wastage of I\$1.31, administration of I\$1.50, and vaccine support and programmatic costs of I\$4.94 [13]. In the base case, we assumed costs did not differ between the northern and southern regions, although this assumption was examined in sensitivity analysis. Costs are presented in 2000 international dollars (\$), a currency that takes into account purchasing power of a particular country [21]. Costs of “tradable” goods (e.g., vaccine doses and supplies) were converted from local currency units (LCU) using direct U.S. dollar exchange rates as they carry an international dollar price that is independent of current setting (LCU per U.S. dollar = 14,167.75 in 2000). Costs of “non-tradable” goods (e.g., administration, support and programmatic components), which

Table 1
Costs^a

Variable	Base case	Range
Screening, diagnostic, and treatment costs ^b		
HPV DNA test	6.91	1.73–34.55
Cytology	1.11	0.28–22.20
Colposcopy and biopsy	21.73	5.43–43.46
Cryotherapy	14.05	3.51–28.10
Treatment for women ineligible for cryotherapy	123.24	30.81–246.48
Local invasive cancer	1183	296–2365
Regional invasive cancer	1341	335–2683
Distant invasive cancer	1341	335–2683
Cost per vaccinated girl ^c [13]	50	10–450
Vaccine dose (per dose) ^d	12.25	2.00–126.71
Vaccine wastage (15%)	5.51	0.90–57.02
Freight, supplies, and supply wastage	1.31	0.59–4.91
Administration	1.50	0.50–3.00
Immunization support (monitoring, cold chain, injection safety, operational and programmatic services)	2.94	2.00–2.94
Social mobilization and outreach for new adolescent vaccine	2.00	0–2.00

^a Costs are reported in 2000 international dollars. HPV, Human papillomavirus; DNA, deoxyribonucleic acid.

^b All screening, diagnostic, and treatment costs include direct medical, direct non-medical, and patient time costs. Direct medical costs for screening include the HPV DNA assay or Papanicolaou test, specimen transport, laboratory processing, staff time, and office visit; for diagnosis, include colposcopy, biopsy, laboratory processing, staff time, and office visit; and for treatment, include the procedure, complications, hospitalization, and facility visit. For women ineligible for immediate cryotherapy, treatment assumes a proportion of cases requiring LEEP (loop electrosurgical excision procedure), cold knife conization, or simple hysterectomy. Direct non-medical costs and patient time costs include all patient time in transport, waiting, receiving treatment, and in hospitalization, as well as actual transport costs. See Supplemental Appendix for details.

^c Vaccine cost is expressed as a composite estimate of cost per vaccinated girl. Shown are the values for cost per vaccinated girl of I\$50, which was varied from I\$10 to I\$450 in the analysis. See Supplemental Appendix for details.

^d Vaccine strategies involve full three-dose series, and therefore, the per dose cost is multiplied by 3.

vary more considerably between countries with different socioeconomic and development profiles, were converted to and from LCU using purchasing power parity (PPP) conversion rates (LCU per I\$: 2,789.81 in 2000). Additional assumptions about costs are provided in Supplemental Appendix.

2.3. Analysis

Lifetime costs and life expectancy benefits were projected in each region for strategies including pre-adolescent vaccination alone (before age 12), screening alone using either cytology or HPV DNA testing, and vaccination combined with screening. Cytology was assumed to occur in three visits, including the initial screen (visit 1), colposcopy and possible biopsy for screen-positive women (visit 2), and treatment of precancerous lesions or invasive cancer (visit 3), which included cryosurgery, loop electrosurgical excision procedure, cold knife conization, or simple hysterectomy, depending on lesion size or cancer stage. HPV DNA testing was assumed to occur in two visits, including the initial screen (visit 1), return visit for results (visit 2) plus, for screen-positive women, a gynecologic exam and colposcopy to determine whether they were suitable for same-day treatment with cryosurgery. Those who were not eligible (e.g., with lesions covering over 75% of the cervix or extending to the vaginal wall) were referred to a secondary facility (e.g., district or regional hospital) for further diagnostic testing, and if necessary,

Table 2
Selected model parameters^a

Variable	Base case	Range
Vaccine coverage and properties^b		
Primary vaccination coverage (%)	70	0–100
Efficacy against infection with HPV 16 and 18 (%)	100	50–100
Duration of vaccine-induced protection	Lifelong	10–40 years
Screening coverage and properties (%)^c		
Primary screening coverage	70	0–100
Loss to follow-up (per visit) ^d	15	5–25
HPV DNA test performance for detection of CIN^e		
Probability of HR HPV DNA positivity given CIN 1	78	65–95
Probability of HR HPV DNA positivity given CIN 2,3 or worse	88	70–95
Probability of HR HPV DNA negative result given no CIN	93	70–96
Cytology performance for detection of CIN^f		
Probability of abnormal result given CIN 1	70	50–95
Probability of abnormal result given CIN 2,3 or worse	80	50–95
Probability of normal result given no CIN	95	90–99
Ineligible for cryosurgery, by health state (%)^g		
Normal	5	0–50
HPV	5	0–50
CIN 1	15	0–50
CIN 2,3	25	0–50
Invasive cancer	90	50–100
Efficacy of cryosurgery (%)^h		
Treatment effectiveness for CIN 1	85	50–90
Treatment effectiveness for CIN 2,3	75	50–90
Major complications	1	0–3
Minor complications	5	0–15

^a Parameters represent the values used in the base case. Sensitivity analyses were conducted by varying each parameter over the range of values shown. HR, High-risk; HPV, human papillomavirus; DNA, deoxyribonucleic acid; CIN, cervical intraepithelial neoplasia.

^b Vaccine strategies assumed three doses were given to girls before age 12, and that the vaccination series was completed before sexual debut.

^c In the base case, we assumed screening strategies of three-visit cytology (involving the initial screen, colposcopy and possible biopsy for screen-positive women, and treatment of precancerous lesions or invasive cancer), or two-visit HPV DNA testing (involving the initial screen, and return for results plus same-day treatment for screen-positive women who are deemed eligible via colposcopy).

^d Loss to follow-up was assumed to occur at each clinical contact; for example, within any particular strategy, a woman who required a return visit for further diagnostic testing and/or any necessary treatment had an approximate 15% chance of never receiving that care.

^e Probability of HR HPV DNA positivity given high-risk HPV is assumed to be 100%; however, the clinically relevant sensitivity of HPV DNA testing is the probability of HR HPV DNA positivity given CIN 1 and CIN 2,3+.

^f Abnormal cytology is defined as low-grade or high-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL or HSIL+) for the base case analysis.

^g Women ineligible for cryosurgery were referred to a physician at a district or tertiary clinical care site for appropriate work-up, and if necessary, treatment for precancerous lesions or cancer with loop electrosurgical excision procedure, cold knife conization, or simple hysterectomy.

^h Treatment for high-grade CIN with cryosurgery resulted in 10% immediate failure, an additional 10% recurrence after 6 months, and an additional 5% recurrence after 1 year.

treatment. Loss to follow-up was assumed to be 15% at each clinical contact. Screening frequencies included three times per lifetime at ages 35, 40, and 45, and every 5 years starting at age 35. In the base case, we assumed that both vaccination and screening coverage rates were 70%, but varied both extensively and independently in sensitivity analysis. Base case values for model parameters and ranges used in sensitivity analysis are presented in Table 2.

Our main analysis focused on assessing the comparative benefits and cost-effectiveness of the strategies in each of the regions. We initially assumed that both cytology and HPV DNA testing were equally available screening options, but also evaluated scenarios in which we assumed that only one of the screening tests was a feasible option. Strategies were compared using the incremental cost-effectiveness ratio, measured as the additional cost divided by the additional health benefit of one strategy compared to the next less costly strategy. Strategies that were more costly and less effective (i.e., “strongly dominated”) or less costly and less cost-effective (i.e., “weakly dominated”) than an alternative strategy were excluded from the final cost-effectiveness calculations. To explicitly incorporate the effect of parameter uncertainty, cost-effectiveness analyses were conducted with 25 good-fitting calibrated input parameter sets in each region. Results are reported as the mean outcomes, while incremental cost-effectiveness ratios are reported as the ratio of the mean-costs divided by the mean-effects across the good-fitting parameter sets.

As recommended by published guidelines on cost-effectiveness [22,23], we adopted a societal perspective, and discounted future costs and benefits by 3% per year. As no universal cost-effectiveness threshold exists below which a strategy would be considered cost-effective (i.e., good value for money relative to other health investments Vietnam could elect to adopt), we framed our results in the context of several benchmarks. For the base case, we used the per capita GDP from year 2000 (I\$2000) as recommended by the Commission on Macroeconomics and Health [24], and in secondary analyses we assessed the implications of using a lower threshold (i.e., 50% per capita GDP, I\$1000). We identified the optimal prevention policies in both North and South Vietnam across different assumptions about vaccine price and other uncertainties. When the policies differed in the two regions, we quantified the loss (or gain) in clinical benefits and costs associated with adopting a single national cervical cancer policy based on the optimal strategy for one region versus the other.

3. Results

3.1. If both cytology and HPV DNA testing are equally available as screening tests

Table 3 shows the mean reductions in lifetime risk of cervical cancer and incremental cost-effectiveness ratios for all strategies when varying cost per vaccinated girl under three scenarios of screening test availability in both regions. In the north, screening with cytology alone three times per lifetime reduced lifetime risk of cancer by 21.3% and had an incremental cost-effectiveness ratio of I\$290 per year of life saved (YLS), compared to no intervention. In comparison, screening every 5 years reduced cancer risk by 32.5%, with an incremental cost-effectiveness ratio of I\$560 per YLS. While screening alone with HPV DNA testing three times per lifetime was more effective than cytology, it was dominated (i.e., less costly but less cost-effective) by a strategy of either vaccination combined with cytology screening (when cost per vaccinated girl was I\$25 or less) or screening alone with HPV DNA testing every 5 years (when cost per vaccinated girl was I\$50 or more).

Table 3
Mean cancer reductions and incremental cost-effectiveness ratios by cost per vaccinated girl, availability of screening test, and region^a

	Cancer reduction (%) ^b	Cost per vaccinated girl ^c							
		\$10	\$25	\$50	\$75	\$100	\$150	\$200	\$450
If both cytology and HPV DNA testing are equally available for screening									
North									
Screening alone (cytology, three times)	21.3	\$290	\$290	\$290	\$290	\$290	\$290	\$290	\$290
Screening alone (cytology, 5 years)	32.5	\$560	\$560	\$560	\$560	\$560	\$560	\$560	\$560
Screening alone (HPV test, three times)	33.3	dom	dom	dom	dom	dom	dom	dom	dom
Screening alone (HPV test, 5 years)	48.9	dom	dom	\$3230	\$3230	\$3230	\$3230	\$3230	\$3230
Vaccination alone	51.2	dom	dom	dom	dom	dom	dom	dom	dom
Vaccination + screening (cytology, three times)	62.2	\$970	dom	dom	dom	dom	dom	dom	dom
Vaccination + screening (cytology, 5 years)	67.7	\$1250	\$2180	dom	dom	dom	dom	dom	dom
Vaccination + screening (HPV test, three times)	68.2	dom	dom	dom	dom	dom	dom	dom	dom
Vaccination + screening (HPV test, 5 years)	76.1	\$6620	\$6620	\$7250	\$10,970	\$14,690	\$22,120	\$29,560	\$66,730
South									
Screening alone (cytology, three times)	20.4	cs	cs	cs	cs	cs	cs	cs	cs
Screening alone (cytology, 5 years)	31.1	\$15	\$15	\$15	\$15	\$15	\$15	\$15	\$15
Screening alone (HPV test, three times)	31.9	dom	dom	dom	dom	dom	dom	dom	dom
Screening alone (HPV test, 5 years)	47.3	dom	dom	\$470	\$470	\$470	\$470	\$470	\$470
Vaccination alone	48.4	\$30	dom	dom	dom	dom	dom	dom	dom
Vaccination + screening (cytology, three times)	59.3	\$50	dom	dom	dom	dom	dom	dom	dom
Vaccination + screening (cytology, 5 years)	65.0	\$140	\$270	dom	dom	dom	dom	dom	dom
Vaccination + screening (HPV test, three times)	65.4	dom	dom	dom	dom	dom	dom	dom	dom
Vaccination + screening (HPV test, 5 years)	73.4	\$1030	\$1030	\$1190	\$1870	\$2550	\$3910	\$5260	\$12,050
If only cytology is available for screening									
North									
Screening alone (three times)	21.3	\$290	\$290	\$290	\$290	\$290	\$290	\$290	\$290
Screening alone (5 years)	32.5	\$560	\$560	\$560	\$560	\$560	\$560	\$560	\$560
Vaccination alone	51.2	dom	dom	dom	dom	dom	dom	dom	dom
Vaccination + screening (three times)	62.2	\$970	dom	dom	dom	dom	dom	dom	dom
Vaccination + screening (5 years)	67.7	\$1250	\$2180	\$5680	\$8600	\$11,520	\$17,350	\$23,190	\$52,370
South									
Screening alone (three times)	20.4	cs	cs	cs	cs	cs	cs	cs	cs
Screening alone (5 years)	31.1	\$15	\$15	\$15	\$15	\$15	\$15	\$15	\$15
Vaccination alone	48.4	\$30	dom	dom	dom	dom	dom	dom	dom
Vaccination + screening (three times)	59.3	\$50	dom	dom	dom	dom	dom	dom	dom
Vaccination + screening (5 years)	65.1	\$140	\$270	\$900	\$1430	\$1960	\$3020	\$4070	\$9360
If only HPV DNA testing is available for screening									
North									
Screening alone (three times)	33.3	dom	\$880	\$880	\$880	\$880	\$880	\$880	\$880
Screening alone (5 years)	49.0	dom	\$2060	\$2060	\$2060	\$2060	\$2060	\$2060	\$2060
Vaccination alone	51.2	\$650	dom	dom	dom	dom	dom	dom	dom
Vaccination + screening (three times)	68.3	\$1830	\$2260	dom	dom	dom	dom	dom	dom
Vaccination + screening (5 years)	76.1	\$4430	\$4430	\$7250	\$10,970	\$14,690	\$22,120	\$29,560	\$66,730
South									
Screening alone (three times)	31.9	dom	\$90	\$90	\$90	\$90	\$90	\$90	\$90
Screening alone (5 years)	47.3	dom	dom	\$290	\$290	\$290	\$290	\$290	\$290
Vaccination alone	48.4	\$20	dom	dom	dom	dom	dom	dom	dom
Vaccination + screening (three times)	65.4	\$240	\$280	dom	dom	dom	dom	dom	dom
Vaccination + screening (5 years)	73.4	\$640	\$640	\$1190	\$1870	\$2550	\$3910	\$5260	\$12,050

^a Values represent incremental cost-effectiveness ratios (the ratio of the mean-costs divided by the mean-effects of 25 good-fitting parameter sets in each region) expressed as cost per year of life saved (international dollar per YLS); “dom” denotes strategies that were more costly and less effective or less costly and less cost-effective than alternative options, and were thus considered dominated; “cs” denotes strategies that were cost-saving compared to no intervention, because the future costs averted by preventing cancer were greater than the cost of the intervention.

^b Reductions in lifetime cancer risk for all strategies were calculated against no intervention and then averaged across 25 good-fitting sets.

^c Cost per vaccinated girl includes three doses, wastage, delivery, and programmatic costs, and is expressed in 2000 international dollars.

Both strategies of screening alone with HPV DNA testing every 5 years and vaccination alone reduced cervical cancer incidence roughly by half; at a cost per vaccinated girl of \$25 or lower, both were also less cost-effective than either combined vaccination and cytology screening three times per lifetime (at cost of \$10 per vaccinated girl) or vaccination and 5-year cytology (at cost of \$25 per vaccinated girl). At these low vaccine costs, vaccination combined with screening every 5 years, which reduced cancer by 67.7–76.1%, ranged from \$1250 to \$2180 per YLS (with cytology) to \$6620 per YLS (with HPV DNA testing). Provided the cost per vaccinated girl was \$50 or higher, screening alone with HPV DNA testing every 5 years cost \$3230 per YLS, compared to screening alone with cytology.

As the cost per vaccinated girl increased from \$50 to \$450, vaccination combined with 5-year screening using HPV DNA testing increased from \$7250 per YLS to \$66,730 per YLS.

Results in the south followed a similar trend, but because of its higher cancer risk, cost-effectiveness ratios were more attractive than in the north. Screening alone with cytology three times per lifetime was cost-saving (indicating that the costs averted from cancer prevention outweighed the costs of screening), and screening alone every 5 years was \$15 per YLS, compared to no intervention. When cost per vaccinated girl was \$10, all strategies were less than \$1100 per YLS; as the cost per vaccinated girl increased to \$450, the cost-effectiveness ratio of combined vaccination and

screening every 5 years with HPV DNA testing increased to I\$12,050 per YLS.

When using the per capita GDP (i.e., I\$2000) as a threshold for cost-effectiveness, the optimal strategy in the north at a cost of I\$10 per vaccinated girl was combined vaccination and cytology screening every 5 years; at I\$25 per vaccinated girl or higher, strategies involving vaccination were no longer optimal, and cytology screening alone every 5 years was most cost-effective. When we lowered the cost-effectiveness threshold to 50% per capita GDP (i.e., I\$1000), the optimal strategy at I\$10 per vaccinated girl was combined vaccination and cytology screening three times per lifetime, and the switch to a strategy of screening alone again occurred between I\$10 and I\$25 per vaccinated girl.

In contrast, in the south, the cost at which the optimal strategies shifted away from vaccination was much higher; provided the cost per vaccinated girl was less than I\$100, combined vaccination and HPV DNA testing every 5 years was the optimal strategy; above I\$100, HPV DNA testing every 5 years without vaccination was the most cost-effective strategy. At the lower cost-effectiveness threshold of 50% per capita GDP, strategies including vaccination were no longer attractive between I\$25 and I\$50 per vaccinated girl. Table 20 in Supplemental Appendix shows relevant vaccine cost thresholds.

3.2. If only cytology or HPV DNA testing is available as a screening test

Using per capita GDP as the threshold for cost-effectiveness, vaccination combined with cytology every 5 years was consistently the most cost-effective strategy provided cost per vaccinated girl was I\$10 or less in the north and I\$100 or less in the south. At 50% per capita GDP, unless cost per vaccinated girl was I\$10 or less in the north, and I\$50 or less in the south, cytology screening alone every 5 years was the optimal strategy.

When HPV DNA testing was the only screening test considered, the incremental cost-effectiveness ratios were generally higher. For example, when cost per vaccinated girl was I\$25 or more in the

north, HPV DNA testing alone, either three times per lifetime or every 5 years, had a cost-effectiveness ratio that was over three times greater than the corresponding strategies using cytology. In the south, this trend was similar although more pronounced; at a cost per vaccinated girl of I\$50 or higher, HPV DNA testing three times per lifetime cost I\$90 per YLS, and HPV DNA testing every 5 years cost I\$290 per YLS, compared to the corresponding strategies when only cytology is available, which were cost saving and I\$15, respectively. In both regions, when the cost per vaccinated girl was very low (i.e., I\$10), vaccination alone was more efficient than HPV DNA testing alone at either interval.

3.3. Tradeoffs in costs and health benefits associated with a national cervical cancer policy

Because of the discordance of optimal strategy between regions, we juxtaposed the results in the north and south to elucidate both qualitatively and quantitatively the tradeoffs of overlooking important heterogeneities within a particular country when making policy decisions. Fig. 2 contrasts the optimal strategies in both regions when the cost per vaccinated girl was varied from I\$10 to I\$450, assuming a cost-effectiveness threshold of per capita GDP. When cytology and HPV DNA testing were assumed to be equally available in the north (top panel), a threshold existed between I\$10 and I\$25 per vaccinated girl, at which the optimal strategy switched from vaccination combined with cytology screening every 5 years (represented in yellow) to cytology screening alone every 5 years (green). In the south, however, at lower vaccine costs, the optimal strategy was vaccination combined with HPV DNA testing every 5 years; the switch to an optimal strategy of screening alone (using HPV DNA testing every 5 years) did not occur until the cost per vaccinated girl reached I\$100. Therefore, the optimal strategies in both regions were dissimilar at vaccination costs between I\$25 and I\$75.

We evaluated the gains and losses in total costs and health benefits when implementing a national cervical cancer policy based on one region's optimal policy versus the other's. Fig. 3 depicts this tradeoff of costs and benefits for strategies in both regions,

	Cost per vaccinated girl							
	I\$ 10	I\$ 25	I\$ 50	I\$ 75	I\$ 100	I\$ 150	I\$ 200	I\$ 450
If both cytology and HPV DNA testing are equally available for screening								
North Vietnam	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
South Vietnam	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green
If only cytology is available for screening								
North Vietnam	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
South Vietnam	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green
If only HPV DNA testing is available for screening								
North Vietnam	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
South Vietnam	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green

Fig. 2. Optimal strategies in the north and south using a cost-effectiveness threshold of per capita GDP (I\$2000). The optimal strategy across a range of costs per vaccinated girl (I\$10–I\$450) is indicated by the colored boxes for scenarios in which both three-visit cytology and two-visit HPV DNA testing are available for screening (top), only cytology is available (middle panel), and only HPV DNA testing is available (bottom). Green represents screening alone; and yellow, vaccination plus screening. When cytology and HPV DNA testing were assumed to be equally available in the north (top panel), a threshold existed between I\$10 and I\$25 per vaccinated girl at which the optimal strategy switched from vaccination combined with screening (represented in yellow) to screening alone (green). In the south, however, the switch to screening alone did not occur until cost per vaccinated girl reached I\$100. When assuming only cytology was available for screening (middle panel), the vaccine cost threshold was the same as the previous analysis in the north but higher in the south (I\$150 or higher). When assuming only HPV DNA testing was available (bottom panel), the optimal strategy was combined vaccination and screening when cost per vaccinated girl was I\$10 or less in the north; in the south, the switch in optimal strategy from vaccination plus screening to screening alone occurred between I\$75 and I\$100 per vaccinated girl.

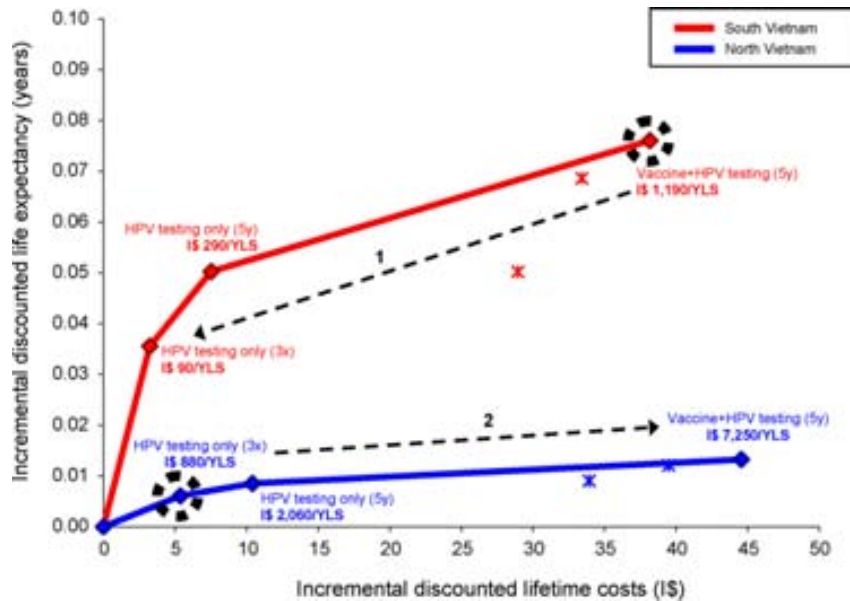


Fig. 3. Gains and losses in outcomes associated with a national cervical cancer prevention policy. The efficiency curves show the discounted lifetime costs (x-axis) and discounted life expectancy (y-axis) for strategies in each region (blue line, North Vietnam; red line, South Vietnam), when assuming only two-visit HPV DNA testing is available for screening and cost per vaccinated girl is \$50. Costs and benefits represent the mean values of 25 good-fitting parameter sets from each region, incremental to each region's baseline strategy of no intervention. Strategies lying on the curves are considered efficient strategies because they are more cost-effective than a cheaper strategy that falls to the right of the curves (indicated by asterisks; in both regions, vaccination alone and combined vaccination and HPV DNA testing three times per lifetime are inefficient, or "dominated"). At the regional level, vaccination combined with screening every 5 years (vaccine + HPV testing (5y)) is optimal in the south, and screening alone (HPV testing only (3x)) is optimal in the north, both strategies circled on the graph. At the national level, however, if the north's optimal policy (i.e., screening alone) were implemented in the south, total benefits would decrease by 42% (approximately 1920 fewer cases averted over the lifetime of a cohort of 9-year-old girls) in the south at a cost savings of \$35 per woman (shown by the arrow marked "1"). If, on the other hand, the south's optimal policy (i.e., vaccination plus screening) were implemented in the north, total benefits would increase by 43% (approximately 230 additional cases averted over the lifetime of a cohort of 9-year-old girls) in the north at an increased cost of \$39 per woman (shown by the arrow marked "2").

assuming a cost per vaccinated girl of \$50 and HPV DNA testing for screening. When assuming a cost-effectiveness threshold of per capita GDP, the optimal prevention policy in the north was screening alone three times per lifetime while the optimal policy in the south was vaccination combined with screening every 5 years. Implementing a national strategy based on the north's optimal policy (i.e., HPV DNA testing three times per lifetime without vaccination) would result in approximately 42% less prevented cancer in the south (approximately 1920 fewer cases averted over the lifetime of a cohort of 9-year-old girls) at a cost savings of \$35 per woman. On the other hand, if the optimal strategy in the south (i.e., vaccination plus screening every 5 years) was adopted in the north, total benefits would increase by 43% (approximately 230 additional cases averted over the lifetime of a cohort of 9-year-old girls) in the north at an increased cost of \$39 per woman.

3.4. Sensitivity analysis

We have reported extensive sensitivity analyses with respect to natural history assumptions, vaccine and screening properties, and costs in the context of other settings [9,12–14,25]. Consistent with those findings, our results were most sensitive to assumptions about achievable vaccination and screening coverage, vaccine efficacy, and vaccine and screening costs. Within Vietnam, these variables were more influential in the north than in the south, particularly when the cost per vaccinated girl was assumed to be low; however, although the cost-effectiveness ratios changed, in most scenarios, the optimal strategies remained similar to those identified in the base case. For example, at a cost per vaccinated girl of \$10 or \$25 in the north, when cytology test cost was increased by \$5, approaching the cost of an HPV DNA test, the optimal strategy using a criteria of per capita GDP shifted from vaccination combined

with cytology screening every 5 years to vaccination and cytology screening three times per lifetime. In the south, however, the optimal strategy remained vaccination and HPV DNA testing every 5 years, even when the cost of the HPV DNA test was doubled; it was not until the HPV DNA test cost exceeded \$17 that vaccination and HPV DNA testing every 5 years exceeded the per capita GDP of \$2000. Varying the range of cancer costs from 25% to 200% of base case values in the north resulted in only modest changes in cost-effectiveness ratios and no changes in optimal strategies across the range of costs per vaccinated girl. In the south, however, where cancer incidence is greater, variations in cancer costs had a greater impact on ratios, although the optimal strategies remained the same as in the base case. For example, when cancer costs were decreased to 25% of base case values, the cost-effectiveness ratio for vaccination and 5-year HPV DNA testing increased slightly from \$1030 to \$1210 per YLS at a cost per vaccinated girl of \$10; when cancer costs were increased to 200% of base case values, the base case results in the south were only strengthened, with vaccination and 5-year HPV DNA testing decreasing to \$14 per YLS and all other strategies being cost-saving. These changes were blunted at higher costs per vaccinated girl.

When exploring the relationship of vaccination and screening coverage, in general, at lower vaccination coverage rates, screening became more attractive, resulting in lower cost-effectiveness ratios for combined vaccination and screening strategies. In the north, however, even when the cost per vaccinated girl was very low, the optimal strategy remained combined vaccination and cytology. At higher vaccine costs, strategies involving vaccination in the north remained either dominated or too costly (>\$10,000 per YLS). In the south, when vaccination coverage was less than 60%, the cost-effectiveness ratio for combined vaccination and HPV DNA testing every 5 years fell below 50% per capita GDP (i.e., <\$1000) when the

cost per vaccinated girl was I\$10. At higher costs per vaccinated girl, the optimal strategy was more sensitive to vaccination coverage; for example, at I\$50 per vaccinated girl, combined vaccination and HPV DNA testing every 5 years was less than 50% per capita GDP when vaccination coverage was lower than 40%, but exceeded per capita GDP when coverage increased close to 100%. At I\$100 per vaccinated girl, this strategy exceeded the per capita GDP when vaccination coverage was greater than 20%, shifting the optimal strategy to HPV DNA testing alone every 5 years.

When exploring lower estimates of vaccine efficacy or waning vaccine protection, there was an expected shift towards strategies that involve screening alone. Only at low vaccine costs (I\$10) did these properties influence the optimal strategy in the north; when vaccine efficacy was below 80%, the optimal strategy switched from combined vaccination and cytology screening every 5 years to cytology screening alone every 5 years. In the south, the optimal strategy remained vaccination combined with HPV DNA testing every 5 years at a cost per vaccinated girl of I\$10, even when vaccine efficacy decreased to 20%; at a vaccine cost of I\$50 per vaccinated girl, HPV DNA testing alone every 5 years became the optimal strategy when vaccine efficacy decreased to 60% or lower.

When duration of vaccine efficacy was assumed to be only 10 or 20 years, the cost-effectiveness of strategies involving vaccination and screening more frequently (i.e., every 5 years) generally looked more attractive. This trend is understandable since the effects of screening are more apparent when vaccine protection is only temporary. Adding a single booster 10 years after initial vaccination in order to extend vaccine protection over the lifetime led to vaccination strategies becoming less attractive, but had little to no effect in changing the optimal strategy based on a cost-effectiveness threshold of per capita GDP. Results from sensitivity analyses can be found in [Supplemental Appendix](#).

Results were stable across explorations of test characteristics. Even when sensitivity of cytology dropped to 50% or specificity dropped to 90%, there were no changes in optimal strategies based on the two thresholds of cost-effectiveness in either region. Furthermore, when loss to follow-up decreased to 5%, and all other factors were held constant, strategies involving three-visit cytology did improve marginally; for example, in the north, cytology alone three times per lifetime and every 5 years decreased to I\$230 per YLS and I\$510 per YLS, respectively (compared to I\$290 per YLS and I\$560 per YLS in the base case). At 25% loss to follow-up per visit, two-visit HPV DNA testing was only marginally more attractive than cytology.

4. Discussion

Assuming 70% vaccination and screening coverage in Vietnam, our model projected that lifetime risk of cancer can be reduced by 20.4–48.9% with cervical cancer screening of older women alone (three times per lifetime or every 5 years using cytology or HPV DNA testing); 48.4–51.2% with vaccination of pre-adolescent girls alone; and 59.3–76.1% with vaccinating pre-adolescent girls and screening older women, depending on region, frequency and test. Although the calculated reductions were quite similar between the north and south, because of the disparate cancer risks between the two regions, the absolute cancer cases averted were much higher in the south. For example, a strategy of vaccination combined with HPV DNA testing every 5 years is projected to avert 3400 cervical cancer cases over the lifetime of a single cohort of 9-year-old girls in the south, whereas in the north, the estimated number of cases averted with this same strategy is 410.

Using a commonly cited cost-effectiveness threshold of per capita GDP in Vietnam (I\$2000), we found that when cost per vac-

inated girl was low (e.g., I\$10, implying a per dose cost of \$2), vaccination combined with screening every 5 years with either cytology or HPV DNA testing was the most cost-effective strategy in both the north and south, resulting in reductions in lifetime cervical cancer ranging from 67.7% to 73.4% at 70% coverage. At very high costs per vaccinated girl (e.g., I\$100, implying a per dose cost of \$26), vaccination was no longer attractive, and strategies of screening alone were most cost-effective in both regions. When cost per vaccinated girl was in between these two thresholds, however, the optimal strategies in each region diverged. In particular, in the north, cytology screening every 5 years without vaccination was the most cost-effective strategy when cost per vaccinated girl was I\$25 or higher, whereas in the south, strategies involving both screening and vaccination were preferred until cost per vaccinated girl reached I\$100.

There is no consensus on the willingness to pay for a year of life saved (i.e., a “cost-effectiveness threshold”). While we elected to use the per capita GDP criterion as a heuristic for comparative purposes, a more realistic threshold may be 50% per capita GDP or even lower, based on the cost-effectiveness of other vaccine programs that have been adopted in developing countries [26]. Under this lower threshold, cost per vaccinated girl must be below I\$10 in the north and I\$50 in the south (implying per dose costs of \$2 and \$12, respectively) in order for the most cost-effective strategy to include vaccination. At even lower thresholds, such as I\$500 per YLS suggested for other vaccination strategies in resource-poor settings [26], even in the south, vaccine costs would need to be lower.

Vaccine costs were influential on these results, especially in the north, since the cost of screening is relatively low in Vietnam. In the south, the cancer risk is far higher such that the costs averted by preventing cancer were fairly large compared to the cost of either vaccination or screening. Other influential factors, such as vaccine efficacy, shifted the absolute cost-effectiveness ratios, but rarely changed the optimal strategy in both regions using either cost-effectiveness threshold (i.e., per capita GDP, 50% per capita GDP). As we have found in previous analyses [13,25], provided vaccine-induced immunity was long lasting, the incremental benefit of screening diminished with higher vaccination coverage rates. Based on the recent immunization experience of Vietnam with respect to childhood vaccinations, high vaccination coverage may be indeed achievable [27]. However, vaccination of young adolescents prior to sexual activity may pose greater challenges than childhood vaccination since there are not well-established contacts with the health care system at this age. Moreover, although programs that do not rely solely on traditional health care settings, such as school-based immunization, possess theoretical appeal, many children are not in school at this age (i.e., up to 20% of females) [21]. Finally, a large disparity exists between rural and urban areas of the country, with vaccination coverage 25% lower in rural areas [28]; with 35% of the population in Hanoi and 14% in Ho Chi Minh City living in rural settings [28], a high priority will be to increase accessibility among those who live in remote areas with limited infrastructure.

The regional differences in cost-effectiveness ratios and optimal strategies between the north and south were largely driven by the differences in rates of HPV infection and cervical cancer incidence. A population-based survey of HPV in Vietnam showed that overall prevalence was 2.0% in Hanoi and 10.9% in Ho Chi Minh City [4]. Pham et al. [4] found moderate associations of HPV prevalence with lifetime number of sexual partners (only in Ho Chi Minh City), parity, and oral contraceptive use. A survey of sexual behavior among married people in Vietnam found that there has been an increase in the number of men and women who engage in premarital sex throughout the country, with a disproportionate increase in the north [29]. As the level of sexual activity equalizes throughout the country, the disparity in cancer rates between the northern and

southern regions of Vietnam could potentially dissipate in coming years. This is an important priority for future study.

Cost-effectiveness analysis can provide useful information about the value of investing in different health interventions but is certainly only one of many considerations for decisions about policy, and more specifically, the adoption of a new vaccine. In no particular order, affordability and financial resources required, cultural acceptability, political will, and distributional and equity considerations are all important to consider. Indeed, even the most cost-effective interventions (i.e., economically efficient or good value for money) may not be feasible to implement because they may not be affordable—it may simply be too costly given an annual fixed budget to cover the target population given competing priorities and other relevant health issues. Using a threshold of per capita GDP in our base case analysis, we found that a strategy of pre-adolescent vaccination combined with HPV DNA testing every 5 years was consistently the most cost-effective strategy in the south, up to a cost of \$75 per vaccinated girl (implied dose cost of \$19). However, at this cost, the short-term annual financial costs would exceed \$40 million to vaccinate 70% of a single birth cohort of 9-year-old girls in Vietnam. With an annual health budget of \$164 per capita (in 2003) [30], it is unlikely that such a high vaccine cost will be affordable in Vietnam.

Within the context of these financial considerations, we also explored the policy implications of adopting a single national prevention policy in scenarios where the optimal policies diverged between the north and south. We found that basing a national strategy on only one of the regions resulted in inefficiencies in the other. For example, at a vaccine cost of \$50, adopting a national policy favored by the north (i.e., screening three times per lifetime without vaccination) would reduce cancer benefits by 42% and total lifetime costs by \$35 per woman in the south, compared to adopting the south's optimal policy (i.e., vaccination and 5-year screening). At the population level, this reduction in benefit translates to up to 1920 fewer cases prevented over the lifetime of a cohort of 9-year-old girls in the south for a cost reduction of nearly \$6 million. Meanwhile, adopting the south's optimal policy at the national level would prevent an additional 230 cervical cancer cases over the lifetime of a cohort of 9-year-old girls in the north at an additional cost of nearly \$5 million (i.e., \$39 per woman). While not intended to be a comprehensive analysis of all factors associated with national versus region-based policy, these results are meant to provide qualitative insight for decision-makers who are considering the optimal approach to cervical cancer prevention in heterogeneous settings. Decision makers in Vietnam will need to consider other factors, such as achievable vaccination and screening coverage in both regions, acceptability of the strategies, competing priorities vying for the same resources, and other local characteristics.

As with all model-based analyses, our results should be interpreted within the context of our limitations. Although we used regional estimates of HPV prevalence and cancer incidence from Hanoi and Ho Chi Minh City, we did not have regional data for all calibration targets and, therefore, could not reflect all of the epidemiological variation between the two regions. Data were also based on surveys from the mid-1990s, which may not reflect recent changes in sexual behavior in Vietnam over the past decade. To address the uncertainty in the natural history model parameters, we used multiple good-fitting parameter sets (i.e., 25 in each region) for all analyses and reported the mean outcomes. We also assumed that test performance and screening and vaccination coverage were the same between the north and south, but these factors may depend on the relative infrastructure available in each of the regions. Base case estimates of screening and treatment costs were not based on primary sources from Vietnam; instead, we relied on primary cost estimates from a neighboring southeast Asian coun-

try, adjusted for differences in economic indicators, such as per capita GDP. For assumptions about vaccine and screening properties, such as efficacy, test performance, and costs, we conducted extensive one- and two-way sensitivity analysis. It is important to underscore that our base case analyses were conducted under the assumptions of lifelong vaccine-induced protection with no cross-protective effects on other high-risk (i.e., non-16/18) HPV types. Longer term data from clinical trials on these two important uncertainties will provide critical information for future analyses. Further limitations of our model assumptions, calibration process, and analyses have been discussed extensively in previous publications [12–14,31].

Despite the inherent limitations of a model-based approach that relies on data of heterogeneous quality and assumptions where data are not yet available, our analysis suggests that HPV vaccination can be an attractive cancer prevention strategy for Vietnam, provided high coverage is achievable in young pre-adolescent girls prior to becoming sexually active, screening is available to women older than age 30, and the cost per vaccinated girl (including the vaccine price, support costs, and programmatic costs) is \$25 or lower. The implied per dose cost of the HPV vaccine would need to be less than a few dollars to be cost-effective, and a fraction of that figure to be affordable. Finally, countries with heterogeneous cervical cancer risk profiles may wish to consider the tradeoffs associated with establishing a national policy versus more local policies tailored for specific regions.

Acknowledgements

This study was funded by the Bill and Melinda Gates Foundation (30505), who had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis and interpretation of the data; or preparation, review or approval of the manuscript. The authors would like to warmly acknowledge the contributions of the entire cervical cancer prevention team at the Program in Health Decision Science (Harvard School of Public Health) including Jeremy Goldhaber-Fiebert, Jesse Ortendahl, Steven Sweet, Nicole Gastineau Campos, and Bethany Andres-Beck.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.vaccine.2008.05.038.

References

- [1] Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2002: cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide*. Lyon: IARC Press; 2004.
- [2] Pham THA, Parkin DM, Nguyen TH, Nguyen BD. Cancer in the population of Hanoi, Vietnam, 1988–1990. *Br J Cancer* 1993;68:1236–42.
- [3] Nguyen MQ, Nguyen CH, Parkin DM. Cancer incidence in Ho Chi Minh City, Viet Nam, 1995–1996. *Int J Cancer* 1998;76(4):472–9.
- [4] Pham THA, Nguyen TH, Herrero R, Vaccarella S, Smith JS, Nguyen TT, et al. Human papillomavirus infection among women in South and North Vietnam. *Int J Cancer* 2003;104:213–20.
- [5] Suba EJ, Murphy SK, Donnelly AD, Furia LM, Huynh ML, Raab SS. Systems analysis of real-world obstacles to successful cervical cancer prevention in developing countries. *Am J Public Health* 2006;96(3):480–7.
- [6] Denny L, Quinn M, Sankaranarayanan R. Chapter 8: screening for cervical cancer in developing countries. *Vaccine* 2006;24(Suppl. 3):S71–7.
- [7] Sankaranarayanan R, Esmay PO, Rajkumar R, Muwonge R, Swaminathan R, Shanthakumari S, et al. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial. *Lancet* 2007;370(9585):398–406.
- [8] Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357(16):1579–88.
- [9] Goldie SJ, Gaffkin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo-Tobar A, Levin C, Mahe C, et al. Cost-effectiveness of cervical cancer screening in five developing countries. *N Engl J Med* 2005;353(20):2158–68.

- [10] Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006;24(Suppl. 3):S26–34.
- [11] Graham JD, Corso PS, Morris JM, Segui-Gomez M, Weinstein MC. Evaluating the cost-effectiveness of clinical and public health measures. *Annu Rev Public Health* 1998;19:125–52.
- [12] Kim JJ, Kuntz KM, Stout NK, Mahmud S, Villa LL, Franco EL, et al. Multiparameter calibration of a natural history model of cervical cancer. *Am J Epidemiol* 2007;166(2):137–50.
- [13] Goldie SJ, Kim JJ, Kobus K, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon J, O'Shea MK, et al. Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine* 2007;25(33):6257–70.
- [14] Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM, Goldie SJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus (HPV) DNA testing and HPV-16, 18 vaccination. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(5):308–20.
- [15] Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005;366(9490):991–8.
- [16] Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Storm H. Cancer incidence in five continents, vol. I–VIII. Lyon: IARC CancerBase No. 7; 2005.
- [17] Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(5):1157–64.
- [18] Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;89(1):101–5.
- [19] Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88(1):63–73.
- [20] Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121(3):621–32.
- [21] World Development Indicators. World population projections. International Bank for Reconstruction and Development/World Bank Group. <http://devdata.worldbank.org.ezp2.harvard.edu/dataonline/>. Last accessed December 23, 2007.
- [22] Gold MR, Siegel JE, Russel LB, Weinstein MC, editors. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press; 1996.
- [23] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW, editors. Methods for the economic evaluation of health care programs. New York: Oxford University Press; 1997.
- [24] World Health Organization. Investing in health for economic development. Report of the commission on macroeconomics and health. Geneva: World Health Organization; 2001.
- [25] Garnett GP, Kim JJ, French K, Goldie SJ. Chapter 21: modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine* 2006;24(Suppl. 3):S178–86.
- [26] Jha P, Bangoura O, Ranson K. The cost-effectiveness of forty health interventions in Guinea. *Health Policy Plan* 1998;13(3):249–62.
- [27] World Health Organization. WHO immunization surveillance, assessment and monitoring. http://www.who.int/immunization_monitoring/data/data_subject/en/index.html. Last accessed on December 21, 2007.
- [28] Thang NM, Bhushan I, Bloom E, Bonu S. Child immunization in Vietnam: situation and barriers to coverage. *J Biosoc Sci* 2007;39:41–58.
- [29] Ghuman S, Loi VM, Huy VT, Knodel J. Continuity and change in premarital sex in Vietnam. *Int Fam Plan Perspect* 2006;32(4):166–74.
- [30] World Health Organization. The world health report 2006: working together for health. Geneva: World Health Organization. <http://www.who.int/whr/2006/annex/en/>. Last accessed on December 21, 2007.
- [31] Kim JJ, Franco EL, Stout NK, Goldie SJ. Author's Reply to Basu S and Galvani AP. Multiparameter calibration of a natural history model of cervical cancer. *Am J Epidemiol* 2007;166(9):983–4.



Health and economic outcomes of HPV 16,18 vaccination in 72 GAVI-eligible countries

Sue J. Goldie^{a,*}, Meredith O'Shea^a, Nicole Gastineau Campos^a,
Mireia Diaz^{a,b,c}, Steven Sweet^a, Sun-Young Kim^a

^a Program in Health Decision Science, Department of Health Policy and Management, Harvard School of Public Health, Boston, MA, United States

^b Catalan Institute of Oncology (ICO), Barcelona, Spain

^c Program in Public Health and the Methodology of Biomedical Research, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Bellaterra, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 February 2008

Received in revised form 16 April 2008

Accepted 16 April 2008

Available online 15 May 2008

Keywords:

HPV

Cost-effectiveness

GAVI

ABSTRACT

The risk of dying from cervical cancer is disproportionately borne by women in developing countries. Two new vaccines are highly effective in preventing HPV 16,18 infection, responsible for approximately 70% of cervical cancer, in girls not previously infected. The GAVI Alliance (GAVI) provides technical assistance and financial support for immunization in the world's poorest countries. Using population-based and epidemiologic data for 72 GAVI-eligible countries we estimate averted cervical cancer cases and deaths, disability-adjusted years of life (DALYs) averted and incremental cost-effectiveness ratios (IC/DALY averted) associated with HPV 16,18 vaccination of young adolescent girls. In addition to vaccine coverage and efficacy, relative and absolute cancer reduction depended on underlying incidence, proportion attributable to HPV types 16 and 18, population age-structure and competing mortality. With 70% coverage, mean reduction in the lifetime risk of cancer is below 40% in some countries (e.g., Nigeria, Ghana) and above 50% in others (e.g., India, Uganda, Kenya). At \$10 per vaccinated girl (~\$2.00 per dose assuming three doses, plus wastage, administration, program support) vaccination was cost-effective in all countries using a per capita GDP threshold; for 49 of 72 countries, the cost per DALY averted was less than \$100 and for 59 countries, it was less than \$200. Taking into account country-specific assumptions (per capita GNI, DPT3 coverage, percentage of girls who are enrolled in fifth grade) for the year of introduction, percent coverage achieved in the first year, and years to maximum coverage, a 10-year modeled scenario prevented the future deaths of ~2 million women vaccinated as adolescents. Despite favorable cost-effectiveness, assessment of financial costs raised concerns about affordability; as the cost per vaccinated girl was increased from \$10 to \$25 (approximately \$2 to \$5 per dose), the financial costs for the 10-year scenario increased from >US\$ 900 million to US\$ 2.25 billion. Provided high coverage of young adolescent girls is feasible, and vaccine costs are lowered, HPV 16,18 vaccination could be very cost-effective even in the poorest countries, and provide comparable value for resources to other new vaccines such as rotavirus.

© 2008 Published by Elsevier Ltd.

1. Introduction

Cervical cancer is a preventable disease. On a global level, human papillomavirus (HPV) is estimated to cause almost half a million cases and more than 270,000 deaths from cervical cancer, corresponding to more than 2.5 million years of life lost (YLL) annually

[1]. HPV types 16 and 18 cause approximately 70% of cervical cancer [2], and the eight most common genotypes (HPV 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 and 35) account for 90% of cervical cancer cases [3,4]. Persistent infection with high-risk HPV genotypes is also the cause of 90% of anal cancer, 40% of other anogenital cancers, and at least 12% of oropharyngeal cancers [5]. Regional variations in cervical cancer incidence are due to differences in underlying prevalence of high-risk HPV types as well as marked disparities in the availability and effectiveness of cervical screening and treatment programs.

Cervical cancer is a tragic example of inequity in global health. Although genital infection with high-risk HPV types is common in both poor and rich countries, the risk of dying from cervical cancer is disproportionately borne by women in developing countries.

* Corresponding author at: Program in Health Decision Science, Department of Health Policy and Management, Harvard School of Public Health, 718 Huntington Avenue, 2nd Floor, Boston, MA 02115, United States. Tel.: +1 617 432 2010; fax: +1 617 432 0190.

E-mail address: sue.goldie@harvard.edu (S.J. Goldie).

Moreover, these deaths often occur in relatively young women, who are raising children, caring for families, and contributing to communities. Well-organized screening programs have been effective in reducing cervical cancer mortality in countries able to afford them, and with the infrastructure to sustain them, but have been difficult to implement in low-resource settings [6]. New opportunities to reduce preventable deaths from cervical cancer stem from two vaccines that prevent infection with HPV types 16 and 18, both found to be highly effective in girls not previously infected with these types [7–11]. Unfortunately, the HPV vaccines are expensive; manufacturers have expressed willingness to provide HPV vaccines for much lower costs for developing countries but these prices are not yet known.

In particular, for countries eligible for funding from the GAVI Alliance (GAVI) severe monetary resource constraints compound variable shortages in human resources and health system infrastructure (Table 1). Stakeholders faced with decisions about where to invest dollars to improve health must consider the burden of disease caused by cervical cancer relative to other competing priorities, and the comparative benefits expected with different public health interventions. For the HPV vaccine in particular, decision makers will need to consider its cost-effectiveness relative to other vaccines, short- and long-term affordability, likelihood of acceptability and political support, and the relative feasibility of alternative delivery programs and effective coverage of a young adolescent population.

This analysis is motivated by the need for information on cost-effectiveness and financial cost requirements by those making immunization policy recommendations (e.g., World Health Organization [WHO]), financing coordination mechanisms (e.g., GAVI Alliance [12]), and potential donors [13]. Population-based data from 72 GAVI-eligible countries, combined with country- or region-specific epidemiologic data, were used to estimate the health and economic consequences expected with HPV 16,18 vaccination of young adolescent girls.

2. Methods

2.1. Analytic overview

A model-based approach is used to synthesize the available data and estimate averted cases of invasive cancer, cancer deaths, life-expectancy gains, disability-adjusted years of life (DALYs) averted and incremental cost-effectiveness ratios (international dollars [I\$] per DALY averted) for vaccination under different cost, coverage and vaccine efficacy assumptions. We used our previously described micro-simulation model [14] of HPV infection and cervical cancer to empirically calibrate models for eight GAVI-eligible countries. Recognizing the data required for a complex model are not available for all 72 GAVI-eligible countries, we developed a companion Excel-based model that relies on simplifying assumptions identified as reasonable based on comparative validation exercises.

Costs are presented in 2005 international dollars for the cost-effectiveness analysis to allow for broad comparison across regions, while projections of financial resources to assess affordability are presented also in local currency and U.S. dollars.

We followed recommendations made in several published guidelines for economic evaluations, adopting a modified societal perspective and discounting future costs and years of life by 3% annually [15–18]. The performance of alternative strategies is described using incremental cost-effectiveness ratios, defined as the additional cost of a specific strategy, divided by its additional benefit, compared with the next most costly strategy. Sensitivity analyses assess how key uncertain parameters and assumptions might influence results.

2.2. Empirically calibrated models

We have previously described a series of cervical cancer models that include an individual-based stochastic model to simulate cervical carcinogenesis associated with all high-risk HPV types and a dynamic model to simulate sexual transmission of HPV-16 and -18 infections between males and females [14,19,20]. A likelihood-based approach is used to calibrate these models to empirical data, including age- and type-specific HPV prevalence, age-specific prevalence of cervical lesions, HPV type distribution within women with normal cytology, cancer precursors and cervical cancer, and age-specific incidence of cervical cancer. Our empirically calibrated models include India and Vietnam (Hanoi and Ho Chi Minh City), six countries in Africa (Zimbabwe, Tanzania, Nigeria, Kenya, Uganda, Mozambique), and seven countries in Latin America and the Caribbean (Brazil, Argentina, Chile, Colombia, Costa Rica, Mexico, Peru). A description of selected examples and the methods used for calibration are provided in Appendix. For this analysis, we capitalized on the models representing the GAVI-eligible countries, and compared projected health and economic outcomes for HPV 16,18 vaccination to those generated using the companion population-based model described below.

2.3. Companion population-based model

The companion model is a flexible tool that has been developed to reflect the main features of HPV vaccines, and to project the health and economic consequences at the population level, in settings where data are limited. The model is constructed as a static cohort simulation model based on a structure similar to a simple decision tree (Appendix), and is programmed using Microsoft® Excel and Visual Basic for Applications, 6.3 (Microsoft Corporation, Redmond, WA). The model tracks a cohort of girls from a target age through their lifetimes, comparing health and cost outcomes with and without HPV vaccination programs. Unlike the more complex empirically calibrated micro-simulation model, described above, this Excel-based model does not fully simulate the natural history of HPV infection and cervical cancer. Instead, the population-based model utilizes simplifying assumptions (e.g., stage distribution of cancer, duration of disease, proportion of incident cases that result in death) that rely on insights from analyses performed with the micro-simulation model. Using country- or region-specific data on the age-specific incidence of cervical cancer and HPV 16/18 type distribution in cancer, the model generates estimates for the reduction in cervical cancer risk at different ages. By applying these estimates to each country's age-structured population, and incorporating background mortality [21], the model further calculates averted cases of cervical cancer and cancer deaths, and transforms them into aggregated population health outcomes, years of life saved (YLS) and DALYs. DALYs are calculated using the standard approach by the Global Burden of Disease (GBD) study [22] although they are not age-weighted. The model tracks direct medical costs associated with cervical cancer, and the costs of the vaccine program, and generates both short-term financial costs and long-term economic outcomes (e.g., lifetime costs). The main final outcome measure for the cost-effectiveness analysis is the incremental cost-effectiveness ratio, expressed as the incremental costs (expressed in 2005 international dollars) per DALY averted.

For the present study, the model is applied to 72 GAVI-eligible countries and tracks birth cohorts of 9-year-old girls in each country over their lifetimes. Countries are clustered into six regions according to geographical location and mortality rates [23]: African Region (Afr D and E), Eastern Mediterranean Region (Emr D), Region of the Americas (Amr A, B, and D); European Region (Eur B and C); South-East Asian Region (Sear B and D), and Western Pacific Region (Wpr

Table 1
Country-specific profiles^a

	Haiti	India	Mozambique	Nigeria	Vietnam
Total population (in millions) [32]	8.647	1109.811	20.144	144.749	84.108
Rural population (% of total population) [32]	61	71	65	51	73
Population density (people per sq km) [32]	314	373	26	159	271
Life expectancy at birth, female (years) [32]	53.31	64.32	42.25	47.32	73.21
Cervical cancer incidence (ASR) [27]	87.3	30.7	33.6	28.5	20.2
Girls enrolled in fifth grade (%) [32] ^b	^c	59–73	45–58	75	85–86
Physicians per 1000 people [32]	0.25	0.6	0.03	0.28	0.53
Percent of paved roads [32]	24	47	19	31	25
Percent of population living on <\$2 per day [32]	78	80	78	92	^c
Inpatient tertiary hospital bed day cost (I\$) [18]	21.63	26.21	15.29	18.16	37.79
Per capita GDP, PPP (Current I\$) [32]	1712	3827	1345	1166	3384

^a ASR = age-standardized incidence rate (per 100,000 persons); I\$ = international dollars; GDP = gross domestic product; PPP = purchasing power parity.

^b The World Bank defines this as the share of children enrolled in the first grade of primary school who eventually reach grade 5.

^c Data unavailable.

B). Categories for mortality rates include very low child, very low adult mortality (A), low child, low adult mortality (B); low child, high adult mortality (C), high child, high adult mortality (D), high child and very high adult mortality (E). In total, we model 36 countries from the African Region (Afr) with 20 in Afr D and 16 in Afr E; 6 countries from the Eastern Mediterranean Region (Emr D); 6 countries from the Region of the Americas (Amr A, B, and D); 8 countries from the European Region (Eur B and C); 9 countries from the South-East Asian Region (Sear B and D); and 7 countries from the Western Pacific Region (Wpr B).

2.3.1. Model input data and assumptions

Demographic estimates for age-specific population size (in 1-year intervals) and age-specific life expectancy (grouped in 5-year intervals) were from UN World Population Prospects 2004 Revision data and 2004 WHO life tables, respectively [21,24]. For cervical cancer incidence data we hierarchically ranked sources such that data from national registries in Cancer Incidence on Five Continents (CI5C) [25] were used if available, followed by CI5C estimates pooled from countries within the same region, then estimates from Cancer in Africa (if applicable) [26], and finally estimates from Globocan [27]. Estimated country- and age-specific cervical cancer incidence rates are provided in Appendix. The proportion of cancer attributable to HPV 16 and 18 was obtained from a published meta-analysis [4]. When country-specific information was available, we

used the provided estimate or a pooled estimate for the country if more than one reference was cited. When country-specific information was not available we pooled cancer incidence data from countries within the same region. In order to avoid overestimation of the proportion of HPV types 16 and 18 in women with cervical cancer, when estimates were from studies that did not provide information on multiple HPV infection, we adjusted the estimates by subtracting 3.3% from the reported proportion of HPV type 18 (see Appendix). Selected model assumptions included: (1) the average mean duration of time between development of invasive cancer and death is 6 years (varied from 2 to 10 years); (2) ratio of mortality to incidence approximates 80% (varied from 50% to 90%); (3) cancers detected on the basis of symptoms in an unscreened population are all at regional and distant stages. Alternatives to these assumptions are examined in sensitivity analysis.

2.4. Strategies

The analyses conducted with the population-based model generate estimates of avertable burden and potential cost-effectiveness of HPV 16,18 vaccination in young adolescent girls prior to the age of 12 (herein referred to as pre-adolescent vaccination) but cervical cancer screening is not considered. Analyses that include both screening and vaccination require a more complex simulation model that can capture synergies between primary prevention

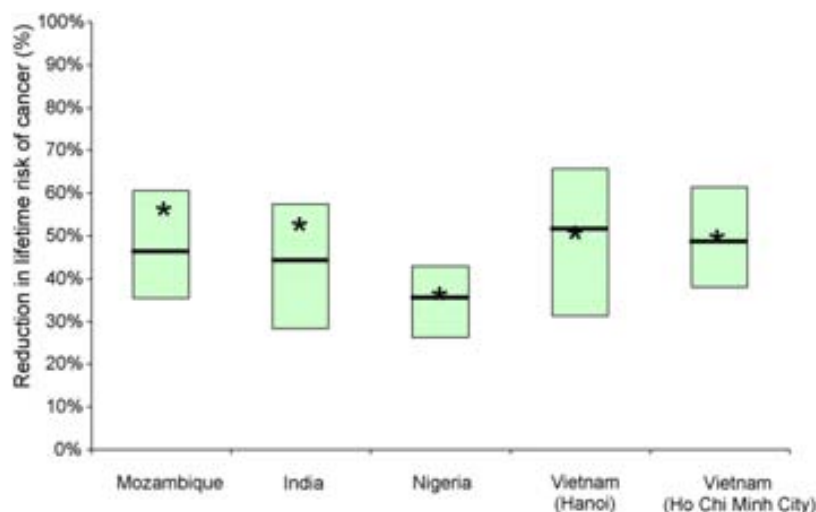


Fig. 1. Mean reduction in lifetime risk of cancer. The mean reduction (thick black line) in lifetime risk of cervical cancer with HPV 16,18 vaccination of 70% of a 12-year-old birth cohort, generated using empirically calibrated models for Mozambique, India, Nigeria, and Vietnam (Hanoi and Ho Chi Minh City). The range (green rectangles) represents the minimum and maximum reductions achieved for each country. The stars indicate the average cancer reduction predicted with the Excel-based model.

with vaccination against two HPV types and secondary prevention screening for cervical pre-cancerous lesions attributable to multiple HPV types. Results using these more complex models are reported elsewhere [14,28–30].

Vaccination strategies are distinguished by age of vaccination, coverage level (defined as completion of a three-dose course), and vaccine efficacy. In the base case analysis we assumed an ultimate coverage of 70%, aiming to illustrate differences in country-specific outcomes related to variations in epidemiology, without making assumptions about the differential operational capacity to deliver the vaccine.

We then extend the base case analysis by modeling different vaccine roll-out scenarios (i.e., vaccination introduced at different coverage levels) over a 10-year period, in which the year of introduction, years to coverage, and maximum achievable coverage rate differ between countries. Based on the general framework and assumptions used by Wolfson et al. [31], we categorized the 72 GAVI-eligible countries according to their achieved coverage for DTP3 (for Diphtheria, Pertussis, and Tetanus) childhood vaccination and 2003 per capita gross national income (GNI). To reflect the additional challenges that are likely to be posed by a three-dose vaccine for young adolescent girls, we conservatively constrained the max-

imum coverage rate using an additional development indicator, the percentage of girls who are enrolled in fifth grade [32].

Based on the six categories used by Wolfson et al. [31], the 72 GAVI countries were characterized as follows: (1) high coverage (>80%), higher per capita GNI (US\$ 480–970); (2) high coverage (>80%), lower per capita GNI (US\$ 170–450); (3) moderate coverage (>70%) and per capita GNI (US\$ 100–950); (4) India, moderate coverage (59%) and per capita GNI (US\$ 530); (5) lower coverage (50–69%) and per capita GNI (US\$ 90–880); and (6) low coverage (25–49%) and per capita GNI (US\$ 250–740). We assumed Category 1 rolls out in Year 1 (2010), maximum coverage is achieved in 3 years; Category 2 rolls out in Year 2 (2011) with maximum coverage achieved in 3 years; Category 3 rolls out in Year 3 (2012), maximum coverage achieved in 4 years; Category 4 (India) rolls out in Year 3 (2012), maximum coverage achieved in 5 years; Categories 5 and 6 roll out in Years 4 (2013) and 5 (2014) respectively, maximum coverage achieved in 5 years. We assumed coverage achieved in the initial year was a category-specific percentage of country-specific DTP3 vaccination levels; for countries in categories 1 and 2 this was 50%, for those in categories 3 and 4 coverage was 30%, and for those in categories 5 and 6 it was 15%. The maximum coverage rate was constrained using the development indicator of the percentage of

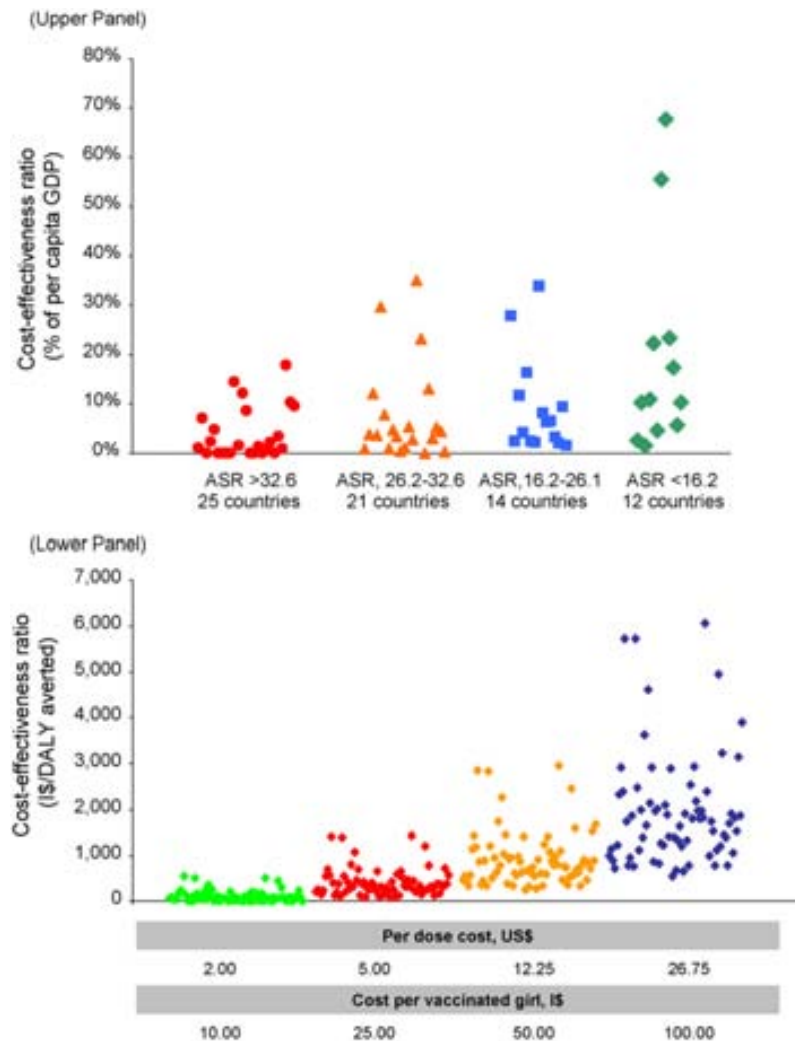


Fig. 2. (Upper panel) Shown are the incremental cost-effectiveness ratios for 72 GAVI-eligible countries, grouped by category of age-standardized cervical cancer incidence rate (ASR, world standard), including greater than 32.6 (red circles), 26.2–32.6 (orange triangles), 16.2–26.1 (blue squares), less than 16.2 (green diamonds), and assuming a cost per vaccinated girl of \$10 (US\$ 2 per dose). (Lower panel) Shown are the incremental cost-effectiveness ratios (\$ per DALY averted) for vaccination in the 72 GAVI-eligible countries at a cost per dose of (US\$) \$2.00, \$5.00, \$12.25, and \$26.75, corresponding to a cost per vaccinated girl of (\$) \$10, \$25, \$50, and \$100.

girls enrolled in fifth grade [32] to reflect the challenges of a vaccine targeting young adolescent girls. When this indicator was not available for a specific country, we used the weighted average of the other countries within that category. Detailed country-specific rates of uptake are available in Appendix. Alternative conservative scenarios reflecting vaccine roll-out were evaluated in sensitivity analyses.

2.5. Cost data

We use a composite value expressed as the total 'cost per vaccinated girl', which includes the per dose vaccine cost multiplied by the three required doses, wastage, freight and supplies, administration, immunization support and programmatic costs [18,31,33–35]. As described in Appendix, we distinguish costs dependent on vaccine price (e.g., vaccine wastage, insurance and security fees associated with freight into the country) from those that would theoretically be independent and therefore fixed (e.g., supplies, administration, vaccine support and monitoring/programmatic expenses).

While there are estimates for general costs associated with supplies and administration, freight into the country, and vaccine support for childhood immunization programs [35–37], the costs associated with social mobilization and education for a young adolescent HPV vaccine are not yet known, and it for this reason we varied these costs widely. We conduct analyses assuming the total cost per vaccinated girl is (I\$) \$5, \$10, \$25, and \$50, which imply a cost per dose of (US\$) \$0.55, \$2, \$5, and \$12.25, respectively. For example, for a composite cost of I\$10 per vaccinated girl, we assume three doses of vaccine at US\$ 2.00 each; wastage of US\$ 0.90; freight and supplies of US\$ 0.59; administration of I\$ 0.50; and immunization support and programmatic costs of I\$ 2.00. Additional analyses were conducted for higher total costs per vaccinated girl, (I\$) \$75, \$100, and \$450, which imply a cost per dose of (US\$) \$19.50, \$26.75, and \$130, respectively, and are included in Appendix.

As there are no data on the incremental costs of scaling up HPV vaccination after reaching certain thresholds of coverage (e.g., 80%), we explored a wide range of incremental costs associated with the program. Although there are data documenting the wide range of wastage rates, and their impact on costs, there are no data for a new adolescent vaccine in single dose vials, and therefore we varied these rates from 5% to 25% (base case ~15%).

Costs associated with cervical cancer were estimated based on published studies and previously described approximation methods, which leverage available data in select countries and extrapolate to other countries based on per capita gross domestic product (GDP) and other indicators [18,38,39]. Because of the uncertainty in these cost estimates, both access to cancer treatment and costs associated with cancer were varied widely in sensitivity analysis.

3. Results

3.1. Comparative validation

To ensure that the simplifying assumptions identified for the companion population-based model led to similar results as our micro-simulation model when subject to those same assumptions, we compared results at the level of health outcomes and cost-effectiveness. Fig. 1 presents the results of a comparison exercise assuming vaccination coverage of 70% for Mozambique, India, Nigeria, and Vietnam. The figure depicts for each site an upper and lower bound of reduction in lifetime cancer risk as well as an expected mean (denoted by a vertical bar) projected using the

micro-simulation model and the corresponding mean reduction generated by the companion population-based model (denoted with a star). While the mean reduction in lifetime risk of cancer varies reflecting epidemiological differences in the proportion of HPV 16- and 18-related cancer, for all four countries, the average reduction in cancer predicted with the Excel-based companion model falls within these bounds. Similarly, the cost-effectiveness ratios of vaccination alone compared to no vaccination, estimated using the two different models, differ only slightly (by less than 5%; data not shown).

3.2. Cost-effectiveness analysis

Table 2 shows the mean reduction in lifetime risk of cancer, DALYs averted and the incremental cost-effectiveness ratios (I\$/DALY averted) for pre-adolescent HPV 16,18 vaccination (compared to no vaccination) for all 72 GAVI-eligible countries. With 70% coverage, mean reduction in the lifetime risk of cancer is below 40% in some countries (e.g., Nigeria, Ghana) and above 50% in others (e.g., India, Uganda, Kenya). Countries with moderate cervical cancer incidence rates and large at-risk populations had a greater number of DALYs averted than those with high cervical cancer incidence rates but fewer at-risk women. For example, vaccinating a single birth cohort averts 531,789 DALYs in India (ASR 30.7) and 12,314 DALYs in Haiti (ASR 87.3).

The incremental cost-effectiveness ratios shown in Table 2 assume a cost per vaccinated girl of (I\$) \$10, \$25, and \$50, corresponding to a cost per dose of (US\$) \$2, \$5 and \$12.25. Assuming a cost per vaccinated girl of I\$10 (\$2 per dose), for 49 of 72 countries, the cost per DALY averted is less than I\$100; for an additional 12 countries, the cost per DALY averted is I\$200 or less. For all countries, ratios increase substantially as the cost of the vaccine increases. Results for lower and higher costs per dose are provided in Appendix. For example, at current vaccine prices (\$120 per dose), the cost per DALY averted is I\$21,130 in Nigeria, I\$6,640 in India, I\$7,980 in Indonesia, and I\$7,180 in Honduras. In contrast, at a cost per vaccinated girl of I\$5 (US\$ 0.55 per dose), the vaccine is cost saving in 39 countries and less than I\$100 per DALY averted in an additional 26 countries.

To facilitate comparison across countries, incremental cost-effectiveness ratios (I\$/DALY averted) are also expressed as a percentage of the country-specific per capita GDP. Fig. 2 (upper panel) shows the cost-effectiveness ratios for 72 GAVI-eligible

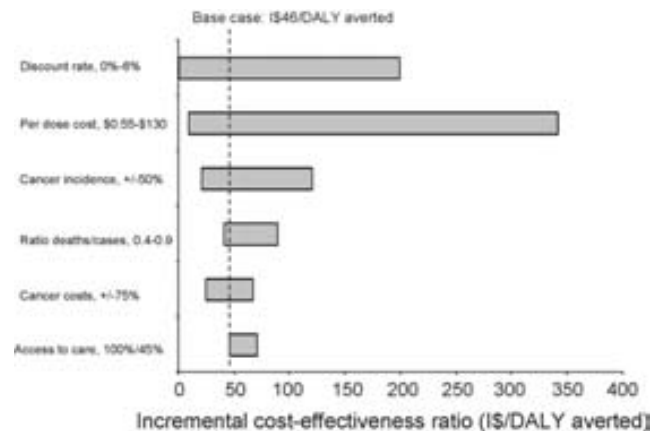


Fig. 3. Sensitivity analysis. Using a representative example of Tanzania, shown is the impact of several one-way sensitivity analyses on the incremental cost-effectiveness ratio (I\$ per DALY averted) for a cost per vaccinated girl of I\$10 (dotted vertical line, base case value: I\$46 per DALY averted). Gray horizontal bars represent the influence of changing variables and assumptions on the incremental cost-effectiveness ratio.

Table 2
Cost-effectiveness analysis of HPV 16/18 vaccination in 72 GAVI-eligible countries^a

Country	Reduction in lifetime risk of cervical cancer (%)	Cancer incidence (ASR) ^b	DALYs averted	ICER (I\$/DALY averted) \$10 per vaccinated girl	ICER (I\$/DALY averted) \$25 per vaccinated girl	ICER (I\$/DALY averted) \$50 per vaccinated girl
Afr D						
Comoros	34.6	42.7	1,018	^c	90	280
Madagascar	55.4	42.7	22,010	10	140	360
Cameroon	34.6	35.7	6,977	20	340	890
Mali	36.9	35.2 ^b	5,624	170	550	1,190
Liberia	34.6	35.0	1,711	90	390	890
Benin	46.7	29.3	5,604	50	270	640
Ghana	34.6	29.3	9,579	10	310	810
Guinea-Bissau	34.6	29.3 ^b	1,297	50	240	570
Mauritania	34.6	29.3	1,506	20	310	810
Sierra Leone	34.6	29.3	2,156	210	580	1,180
Togo	34.6	29.3	2,986	50	360	870
The Gambia	34.6	28.8 ^b	774	20	290	740
Angola	34.6	28.6	6,302	60	450	1,100
Nigeria	34.6	28.5 ^b	27,048	370	1,080	2,260
Chad	34.6	28.0	3,419	210	660	1,400
Guinea	31.1	28.0	113	^c	580	1,690
Senegal	30.6	26.2 ^b	7,168	4	240	630
Burkina Faso	34.6	23.4	6,141	130	460	1,030
Niger	34.6	19.9 ^b	4,994	240	690	1,430
Sao Thome	34.6	^d	66	70	380	910
Afr E						
Tanzania	50.7	68.6	50,119	50	160	340
Lesotho	43.5	61.6	789	^c	270	760
Zambia	55.4	53.7	10,159	40	220	520
Zimbabwe	53.4	52.1 ^b	6,684	^c	140	580
Rwanda	55.4	49.4	8,786	^c	130	370
Malawi	55.4	46.6 ^b	11,952	90	260	560
Burundi	55.4	42.7	7,283	70	220	480
Eritrea	55.4	42.7	5,398	^c	120	330
Uganda	53.7	36.3 ^b	33,813	^c	100	340
Ethiopia	60.1	35.9	76,541	30	190	440
Mozambique	55.1	33.6 ^b	9,402	120	430	960
Congo Brazzaville	34.6	30.5	2,048	110	430	950
Cote d'Ivoire	34.6	30.1	7,569	50	390	960
Kenya	55.4	28.7 ^b	18,047	60	320	770
Central African Republic	34.6	28.0	1,054	240	800	1,750
Congo, Dem Rep	34.6	25.1 ^b	25,135	190	550	1,140
Emr D						
Djibouti	55.4	42.7	854	^c	120	340
Somalia	55.4	42.7	8,853	50	190	420
Sudan	48.6	15.4	10,637	200	660	1,420
Yemen	49.1	8.0	3,783	510	1,380	2,830
Afghanistan	51.2	6.9	5,338	540	1,410	2,840
Pakistan	51.2	6.5	21,801	500	1,430	2,970
Eur B and C						
Kyrgyzstan	51.2	21.6	2,658	70	280	630
Moldova	49.1	18.0	1,153	110	320	680
Georgia	49.1	17.5	1,168	90	310	690
Armenia	49.1	16.8	785	70	310	720
Ukraine	49.1	14.1	7,211	90	390	880
Uzbekistan	51.2	10.7	7,460	200	590	1,240
Tajikistan	51.2	9.9	1,938	260	710	1,450
Azerbaijan	49.1	8.2	1,424	230	720	1,530
Amr A, B and D						
Haiti	40.6	87.3	12,314	20	110	250
Bolivia	27.2	55.0	6,764	60	240	530
Guyana	46.6	47.3	425	^c	170	470
Nicaragua	40.6	47.2	5,503	^c	120	340
Honduras	36.4	30.6	4,023	90	340	740
Cuba	45.1	20.2 ^b	2,355	90	390	900
Wpr B						
Solomon Islands	56.7	42.8	609	30	130	310
Papua New Guinea	56.7	40.4	6,528	20	140	350
Cambodia	49.4	38.7	10,872	50	210	470
Vietnam						
Hanoi	49.4	5.8 ^b	10,884	450	1,200	2,450
Ho Chi Minh City	49.4	23.1 ^b	43,686	70	250	570
Mongolia	43.7	18.0	866	160	470	970

Table 2 (Continued)

Country	Reduction in lifetime risk of cervical cancer (%)	Cancer incidence (ASR) ^b	DALYs averted	ICER (I\$/DALY averted) I\$10 per vaccinated girl	ICER (I\$/DALY averted) I\$25 per vaccinated girl	ICER (I\$/DALY averted) I\$50 per vaccinated girl
Lao PDR	49.4	16.8	2,435	180	520	1,070
Kiribati	56.7	^d	24	290	780	1,600
Sear B and D						
India	51.7	30.7 ^b	531,789	30	250	630
Bangladesh	51.2	27.6	90,193	50	240	560
Bhutan	51.2	26.4	1,457	60	250	570
Nepal	51.2	26.4	18,235	70	270	600
Myanmar (Burma)	49.4	24.6	24,008	40	260	610
Korea, DR	43.7	17.9	6,548	120	420	910
Sri Lanka	51.2	17.2	5,878	80	370	850
Indonesia	56.7	15.7	79,675	90	360	810
Timor L'Este	49.4	^d	403	140	410	860

^a ASR = age-standardized incidence rate (per 100,000 persons) from Globocan [27]; I\$ = international dollars; DALY = disability-adjusted life year; ICER = incremental cost-effectiveness ratio; Afr = African Region; Emr = Eastern Mediterranean Region; Eur = European Region; Amr = Region of the Americas; Wpr = Western Pacific Region; Sear = South-East Asian Region. Incremental cost-effectiveness ratios are for a strategy of vaccination of 70% a single birth cohort of 9-year-old girls in 2007 with a 100% effective vaccine at a cost of I\$10, I\$25, and I\$50 per vaccinated girl (approximately \$2, \$5 and \$12.25 per dose) compared to no vaccination. See Section 2 for further details.

^b Estimates from Globocan [27] are provided to describe general comparative risk, but for the model we hierarchically ranked sources such that data from national registries in Cancer Incidence on Five Continents (CI5C) [25] were used if available, followed by CI5C estimates pooled from countries within the same region, then estimates from Cancer in Africa (if applicable) [26], and finally estimates from Globocan [27]. For specified countries, we used data from CI5C or Cancer in Africa. See Section 2 and Appendix for details.

^c Strategy is cost-saving compared to no vaccination.

^d Data not available.

countries, grouped by category of age-standardized cervical cancer incidence rate (ASR, world standard) and assuming a cost per vaccinated girl of I\$10 (US\$ 2 per dose). Although pre-adolescent vaccination would be considered cost-effective in all countries according to the commonly cited threshold of the country-specific per capita GDP [40], the cost-effectiveness ratios for selected countries (e.g., Afghanistan, Yemen) with the lowest incidence rates of cervical cancer were somewhat higher; in contrast, for the 25 countries with the highest incidence rates of cervical cancer, all ratios were less than 20% of the per capita GDP. Fig. 2 (lower panel) shows the incremental cost-effectiveness ratios for vaccination in the 72 GAVI-eligible countries for a wide range of vaccine costs; as the cost per dose is increased from (US\$) \$2.00 to \$26.75, the cost per DALY averted rises dramatically.

3.3. Sensitivity analyses

Clinical outcomes (e.g., reduction in cancer cases and deaths) of HPV vaccination are influenced by assumptions about vaccine

coverage, vaccine efficacy, the proportion of cancer attributable to HPV 16 and 18, and cancer incidence. Using Tanzania as an example, Fig. 3 presents the results of a one-way sensitivity analysis on cost-effectiveness results. Changes in vaccine cost, discount rate, and cervical cancer incidence were most influential on cost-effectiveness. Results were somewhat less sensitive to simplifying assumptions such as duration of cancer prior to death, proportion of effectively treated cancer, and ratio of mortality to incidence.

The impact of discounting on the cost-effectiveness ratios is shown in Table 3. Using results from Bangladesh, India, and Indonesia, the cost-effectiveness ratio is calculated using lifetime costs and benefits discounted at an annual rate of 3% (base case), and 6% (sensitivity analysis). To illustrate the sensitivity of the cost-effectiveness ratio to the timing of benefits relative to the timing of costs, we also show ratios in which only the costs are discounted. For example, at I\$100 per vaccinated girl, with standard discounting of costs and benefits, the cost-effectiveness ratio is I\$1190 in Bangladesh, I\$1380 in India, and I\$1700 in Indonesia; without dis-

Table 3
Impact of discounting on incremental cost-effectiveness ratios (I\$/DALY averted)^a

Country	Cost per vaccinated girl	3% discounting		6% discounting	
		Costs and benefits	Costs only	Costs and benefits	Costs only
Bangladesh	I\$10	50	10	360	20
India		30	10	480	20
Indonesia		90	20	520	30
Bangladesh	I\$100	1,190	270	4,430	280
India		1,380	280	6,180	300
Indonesia		1,700	380	6,290	390
Bangladesh	I\$300	3,710	830	13,470	840
India		4,380	890	18,850	910
Indonesia		5,290	1,180	19,110	1,190

^a I\$ = international dollars; DALY = disability-adjusted life year. Blue shaded column represents base case.

counting benefits, these would be reduced to I\$270, I\$280, and I\$380, respectively.

In assessing the impact of discounting on benefits, more than 61 million years of life are estimated to be saved through a 10-year vaccination campaign, if discounting is ignored. This figure is reduced to 10.7 million years of life saved with a 3% annual discount rate applied from the time the intervention is delivered (at age 12) until the actual case of cancer that was prevented would have occurred. This effect warrants presentation of the benefits of HPV 16,18 vaccination in additional formats.

3.4. Outcomes expected with 70% coverage of 10 consecutive birth cohorts

Assuming a vaccination coverage rate of 70%, nearly 3 million deaths would be prevented among women vaccinated as young adolescents in 10 consecutive birth cohorts. Fig. 4 (upper panel) shows the distribution of cancer cases prevented by vaccinating 70% of 10 consecutive young adolescent birth cohorts, stratified by cancer incidence (left) and by geographical region (right). Countries with the highest cancer incidence rates, ASR greater than 32.6,

account for approximately 23% of averted cases, while countries with rates greater than 26.2 comprise approximately 80%. Countries with an ASR below 16.2 account for only 9.5%. Fig. 4 (lower panel) shows the total number of cases averted by world region, which ranges from 44,046 in the European region (Eur) to 2,101,523 in the South-East Asian region (Sear).

While the average averted deaths per 1000 girls vaccinated, for all 72 countries, was just over 13, this figure varied by region, reflecting the differential in cancer risk. For example, for the 36 countries in the African Region, per 1000 vaccinated there were 9 deaths prevented in the 20 countries of Afr D, and 17 deaths prevented in the 16 countries classified as Afr E. Similarly, there were 15 deaths per 1000 vaccinated in Sear B and D, yet only 5 deaths averted per 1000 in the 6 countries from the Eastern Mediterranean Region.

For all 72 countries, the financial costs required to vaccinate 70% of the eligible young adolescent girls in 1, 3, 5, and 10 consecutive birth cohorts were generated for a cost per vaccinated girl of (I\$) \$10, \$25, and \$50 implying a cost per dose of (US\$) \$2, \$5, and \$12.50, respectively. These projected costs (I\$, US\$, local currency) are provided in Appendix.

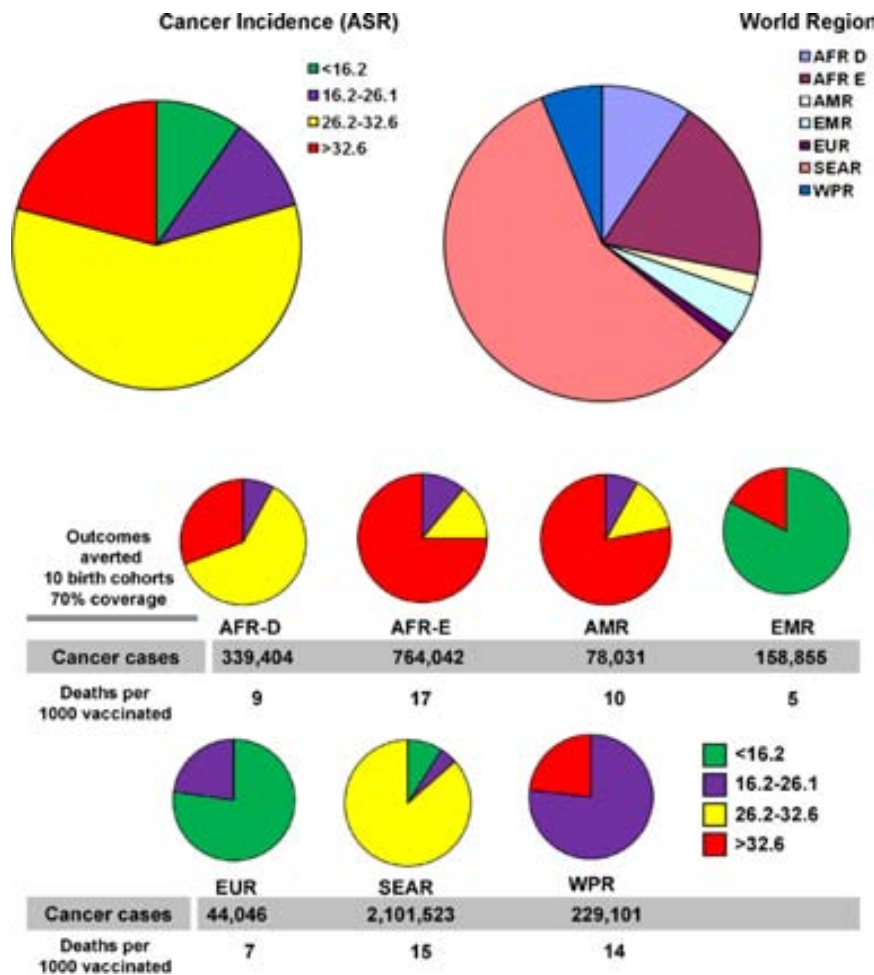


Fig. 4. (Upper panel) Distribution of averted cancer cases in 72 GAVI-eligible countries. Shown is the distribution of cancer cases prevented by vaccinating 70% of 10 consecutive young adolescent birth cohorts, stratified by cancer incidence (left) and by geographical region (right). Countries with the highest cancer incidence (ASR greater than 32.6, red) account for 22.6% and the lowest cancer incidence (ASR below 16.2, green) account for approximately 9.5%. Countries with rates greater than 26.2 comprise approximately 80% (red and yellow). Approximately 57% of averted cases would be in the Sear region (pink), with 41% in India alone. Countries in Afr (light blue and purple) would account for an additional 30%, 21% of which would be in the high child, very high adult mortality (E strata) countries. GAVI-eligible countries in regions of Europe, the Americas, Western Pacific, and Eastern Mediterranean account for 6% each or less. (Lower panel) Distribution of averted outcomes in 72 GAVI-eligible countries by world region. Shown are the averted outcomes (total number and distribution of cancer cases prevented, and the cancer deaths prevented per 1,000 girls vaccinated) (by cancer incidence, ASR) prevented by vaccinating 70% of 10 consecutive young adolescent birth cohorts, grouped world region.

3.5. Vaccine roll-out scenarios

Taking into account country-specific assumptions (per capita GNI, DPT3 coverage, percentage of girls enrolled in fifth grade) to determine the time of vaccine roll-out (year of introduction), pattern of scale-up (years to maximum coverage), percent coverage achieved in the first year, and maximum achievable coverage for each country, Table 4 depicts the implied coverage rates and country-specific financial costs at \$2 and \$5 per dose (corresponding to \$10 and \$25 per vaccinated girl, respectively). Over the course of 10 years, the financial requirements for the roll-out program at \$2 per dose are estimated at more than US\$ 900 million; at \$5 per dose, this exceeds US\$ 2.25 billion.

Shown in Fig. 5 are the annual implied financial costs (US\$) for each year of the 10-year simulated rollout program and the expected future averted deaths among women vaccinated as pre-adolescents in each particular year of the campaign. In total, there were more than 2.4 million averted cases of cancer and more than 1.9 million averted deaths over the lifetime of 10 consecutively vaccinated birth cohorts. Assuming a cost per dose of \$2 (\$10 per vaccinated girl), the annual financial costs range from US\$ 11.3 million in Year 1 to US\$ 100.4 million in Year 5. In Years 6 through 10, annual costs are higher, ranging from US\$ 117 million to US\$ 141 million.

4. Discussion

Although vaccines are considered one of the most cost-effective health interventions [41] there are still substantial gaps in coverage rates in the world's poorest countries [12,42]. Resources to support immunization have increased as a result of initiatives such as the GAVI Alliance, but there are significant unmet financial needs [31]. While efforts such as the Global Immunization Vision and Strategy (GIVS) [42,43] are important catalysts for real-world action to close global immunization gaps, there will be further challenges as new vaccines (e.g., rotavirus, pneumococcal, HPV) become available, many of which are more costly than routine childhood vaccines. As these vaccines compete for limited budgets, coupled with country-specific requirements for sharing of financial responsibility with international donors for vaccine programs, there is a need by a wide range of stakeholders for information on the relative value of a vaccine compared with alternative uses of resources (i.e., cost-effectiveness) and its affordability (i.e., budgetary impact) [13].

At coverage rates of 70% in all 72 GAVI-eligible countries, vaccination of young adolescent girls against HPV 16 and 18 could avert close to three million deaths from cervical cancer over the lifetime of 10 birth cohorts. The avertable cervical cancer burden in each individual country is a product of the underlying cervical cancer incidence, the fraction due to vaccine-targeted HPV types 16 and 18, vaccine coverage, and vaccine efficacy. The majority of preventable deaths is expected in countries with moderate cervical cancer inci-

Table 4
Implied coverage rates and country-specific financial costs for a vaccine roll-out scenario^{a,b}

Region	Country	Year of vaccination campaign										Cost per vaccinated girl (\$)	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	\$10	\$25
		Coverage (%)										Financial cost in US\$	
AFR D	Angola					7.1	15.2	23.3	31.5	39.6	47.8	2,821,828	6,984,172
AFR D	Benin		44.0	52.4	60.7	69.1	69.1	69.1	69.1	69.1	69.1	4,981,745	12,328,478
AFR D	Burkina Faso		40.5	52.4	64.2	76.1	76.1	76.1	76.1	76.1	76.1	9,093,652	22,504,340
AFR D	Cameroon	40.0	47.8	55.6	63.5	63.5	63.5	63.5	63.5	63.5	63.5	8,505,528	21,048,890
AFR D	Chad					3.0	8.8	14.6	20.5	26.3	32.1	1,130,219	2,796,987
AFR D	Comoros		10.0	33.2	56.3	79.5	79.5	79.5	79.5	79.5	79.5	499,609	1,236,407
AFR D	Gambia, The		34.5	49.7	64.9	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0	914,217	2,263,452
AFR D	Ghana		42.0	49.6	57.2	64.7	64.7	64.7	64.7	64.7	64.7	10,071,901	24,924,636
AFR D	Guinea				10.4	23.0	35.6	48.2	60.8	73.4	73.4	166,117	411,094
AFR D	Guinea-Bissau			24.0	36.9	49.9	62.8	75.7	75.7	75.7	75.7	858,642	2,124,907
AFR D	Liberia			26.1	39.4	52.7	65.9	79.2	79.2	79.2	79.2	1,877,037	4,646,144
AFR D	Madagascar				9.2	18.0	26.8	35.7	44.5	53.4	53.4	4,447,059	11,005,063
AFR D	Mali		46.5	58.8	71.0	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3	10,252,987	25,373,381
AFR D	Mauritania			21.3	29.7	38.0	46.4	54.7	54.7	54.7	54.7	1,116,037	2,761,962
AFR D	Niger		43.0	49.8	56.7	63.5	63.5	63.5	63.5	63.5	63.5	8,523,556	21,093,506
AFR D	Nigeria					3.8	17.9	32.1	46.2	60.4	74.6	28,589,092	70,755,810
AFR D	Sao Tome and Principe		47.5	57.3	67.1	76.9	76.9	76.9	76.9	76.9	76.9	89,046	220,359
AFR D	Senegal	42.0	51.8	61.6	71.4	71.4	71.4	71.4	71.4	71.4	71.4	7,318,821	18,112,110
AFR D	Sierra Leone				9.6	20.8	32.0	43.3	54.5	65.7	65.7	1,562,868	3,867,596
AFR D	Togo		27.5	41.7	55.9	70.1	70.1	70.1	70.1	70.1	70.1	3,627,398	8,976,833
AFR E	Burundi			22.2	33.7	45.2	56.7	68.2	68.2	68.2	68.2	3,473,747	8,596,473
AFR E	Central African Republic					6.0	9.1	12.2	15.3	18.4	21.5	295,818	732,069
AFR E	Congo, Dem. Rep.			21.9	28.9	36.0	43.0	50.1	50.1	50.1	50.1	21,627,015	53,521,192
AFR E	Congo, Rep.				9.8	21.2	32.7	44.2	55.7	67.2	67.2	1,386,492	3,431,195
AFR E	Cote d'Ivoire				8.4	24.1	39.7	55.4	71.0	86.7	86.7	5,925,361	14,663,672
AFR E	Eritrea		35.5	48.4	61.2	74.1	74.1	74.1	74.1	74.1	74.1	2,911,029	7,210,089
AFR E	Ethiopia				10.4	12.9	15.4	17.9	20.4	23.0	23.0	9,690,899	24,018,118
AFR E	Kenya			22.8	38.4	53.9	69.5	85.1	85.1	85.1	85.1	18,400,134	45,542,388
AFR E	Lesotho	41.5	50.6	59.7	68.9	68.9	68.9	68.9	68.9	68.9	68.9	890,091	2,207,171
AFR E	Malawi		30.5	33.9	37.2	40.6	40.6	40.6	40.6	40.6	40.6	5,305,862	13,131,749

Table 4 (Continued)

AFR E	Mozambique		21.6	30.8	40.0	49.2	58.4	58.4	58.4	58.4	7,157,373	17,722,447
AFR E	Rwanda	30.5	36.6	42.6	48.7	48.7	48.7	48.7	48.7	48.7	3,780,220	9,355,012
AFR E	Tanzania	40.5	55.8	71.2	86.5	86.5	86.5	86.5	86.5	86.5	27,018,970	67,127,485
AFR E	Uganda	41.0	46.5	52.0	57.5	57.5	57.5	57.5	57.5	57.5	17,372,927	42,992,534
AFR E	Zambia	43.0	54.7	66.4	78.1	78.1	78.1	78.1	78.1	78.1	7,445,359	18,424,837
AFR E	Zimbabwe	45.0	53.7	62.4	71.2	71.2	71.2	71.2	71.2	71.2	6,967,096	17,251,610
AMR A	Cuba	49.5	65.7	81.9	98.1	98.1	98.1	98.1	98.1	98.1	5,041,924	12,612,628
AMR B	Guyana	46.5	52.7	58.8	65.0	65.0	65.0	65.0	65.0	65.0	261,745	647,776
AMR B	Honduras	45.5	54.6	63.8	72.9	72.9	72.9	72.9	72.9	72.9	4,197,548	10,394,930
AMR D	Bolivia	40.5	55.2	69.9	84.7	84.7	84.7	84.7	84.7	84.7	5,932,688	14,705,283
AMR D	Haiti				6.5	14.3	22.2	30.0	37.9	45.8	1,034,855	2,561,778
AMR D	Nicaragua	43.0	47.5	51.9	56.4	56.4	56.4	56.4	56.4	56.4	2,526,192	6,256,484
EMR D	Afghanistan		22.8	35.5	48.3	61.0	73.7	73.7	73.7	73.7	15,066,113	37,293,821
EMR D	Djibouti		21.3	37.2	53.1	69.0	84.9	84.9	84.9	84.9	358,498	887,231
EMR D	Pakistan		21.6	34.3	47.0	59.7	72.4	72.4	72.4	72.4	57,263,801	141,741,139
EMR D	Somalia				5.3	14.6	24.0	33.3	42.7	52.0	1,491,233	3,690,339
EMR D	Sudan		8.9	23.0	37.1	51.2	65.3	79.4	79.4	79.4	10,515,345	26,023,430
EMR D	Yemen, Rep.	43.0	51.0	58.9	66.9	66.9	66.9	66.9	66.9	66.9	14,173,904	35,078,183
EUR B	Armenia	45.0	57.7	70.3	83.0	83.0	83.0	83.0	83.0	83.0	743,156	1,839,119
EUR B	Azerbaijan	46.5	59.2	71.8	84.5	84.5	84.5	84.5	84.5	84.5	3,917,093	9,796,969
EUR B	Georgia	42.0	54.7	67.3	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0	1,234,599	3,074,652
EUR B	Kyrgyz Republic	39.5	54.2	69.0	83.7	83.7	83.7	83.7	83.7	83.7	2,245,639	5,559,043
EUR B	Tajikistan	29.5	44.7	60.0	75.2	75.2	75.2	75.2	75.2	75.2	3,282,565	8,132,848
EUR B	Uzbekistan	48.0	60.1	72.2	84.2	84.2	84.2	84.2	84.2	84.2	11,808,680	29,222,938
EUR C	Moldova	49.0	61.7	74.3	87.0	87.0	87.0	87.0	87.0	87.0	1,080,677	2,677,137
EUR C	Ukraine	48.0	51.7	55.4	59.1	59.1	59.1	59.1	59.1	59.1	7,350,625	18,235,837
SEAR B	Indonesia		21.0	37.5	53.9	70.4	86.9	86.9	86.9	86.9	69,303,388	171,503,025
SEAR B	Korea, Dem. Rep.		23.7	36.6	49.5	62.3	75.2	75.2	75.2	75.2	4,826,865	11,946,034
SEAR B	Sri Lanka	49.5	63.9	78.2	92.6	92.6	92.6	92.6	92.6	92.6	8,684,757	21,494,788
SEAR B	Timor-Leste		8.3	18.8	29.4	40.0	50.6	61.2	61.2	61.2	456,384	1,140,961
SEAR D	Bangladesh	46.5	53.4	60.4	67.3	67.3	67.3	67.3	67.3	67.3	60,526,829	149,815,344
SEAR D	Bhutan	47.5	62.7	78.0	93.2	93.2	93.2	93.2	93.2	93.2	1,534,164	3,797,712
SEAR D	India		17.7	28.7	39.8	50.8	61.9	72.9	72.9	72.9	298,127,348	737,992,444
SEAR D	Myanmar		21.9	34.4	47.0	59.5	72.1	72.1	72.1	72.1	13,066,397	32,407,399
SEAR D	Nepal		22.5	37.6	52.6	67.7	82.8	82.8	82.8	82.8	11,192,028	27,701,811
WPR B	Cambodia	37.0	46.3	55.5	64.8	64.8	64.8	64.8	64.8	64.8	6,153,234	15,227,255
WPR B	Kiribati		9.3	25.1	40.9	56.8	72.6	88.4	88.4	88.4	35,344	88,190
WPR B	Lao PDR				7.4	18.3	29.3	40.3	51.3	62.3	1,075,396	2,661,251
WPR B	Mongolia	49.5	62.2	74.8	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	1,323,494	3,275,244
WPR B	Papua New Guinea		9.2	20.8	32.5	44.2	55.9	67.6	67.6	67.6	1,529,610	3,800,316
WPR B	Solomon Islands	40.0	55.1	70.3	85.4	85.4	85.4	85.4	85.4	85.4	348,934	864,994
WPR B	Vietnam	47.5	60.5	73.5	86.5	86.5	86.5	86.5	86.5	86.5	39,169,662	96,981,434

	Start Year	Year at max	# of yrs at max
High Coverage, Higher GNI	2010	2013	7
High Coverage, Lower GNI	2011	2014	6
Moderate Coverage	2012	2016	4
India (Moderate Coverage)	2012	2017	3
Lower Coverage	2013	2018	2
Low Coverage	2014	2019	1

^a \$ = international dollars; GNI = gross national income. Financial results are shown for a cost per vaccinated girl of \$10 and \$25, approximately a cost per dose of US\$ 2 and US\$ 5, respectively.

^b Afr = African Region; Emr = Eastern Mediterranean Region; Eur = European Region; Amr = Region of the Americas; Wpr = Western Pacific Region; Sear = South-East Asian Region. See Section 2 and Appendix for further details.

dence because of their larger populations, highlighting why cervical cancer incidence should not be used as a sole criterion for prioritizing vaccine introduction. This insight is even more compelling given that most cancer incidence data for GAVI-eligible countries are of poor quality or are modeled based on other countries' incidence rates.

The model-projected clinical benefits may be lower or higher than predicted using baseline assumptions about vaccine efficacy.

Benefits may be lower if (1) vaccination targets older girls who may have been infected previously with type 16 or 18, rather than young adolescents prior to sexual activity; (2) levels of vaccine-induced immunity are lower due to co-morbidities such as HIV infection; and (3) vaccine-induced immunity wanes while girls continue to be exposed to new HPV infections. If vaccine efficacy or effectiveness is low for any of these reasons, girls who are not protected still accrue the costs of vaccination, thereby making the program less

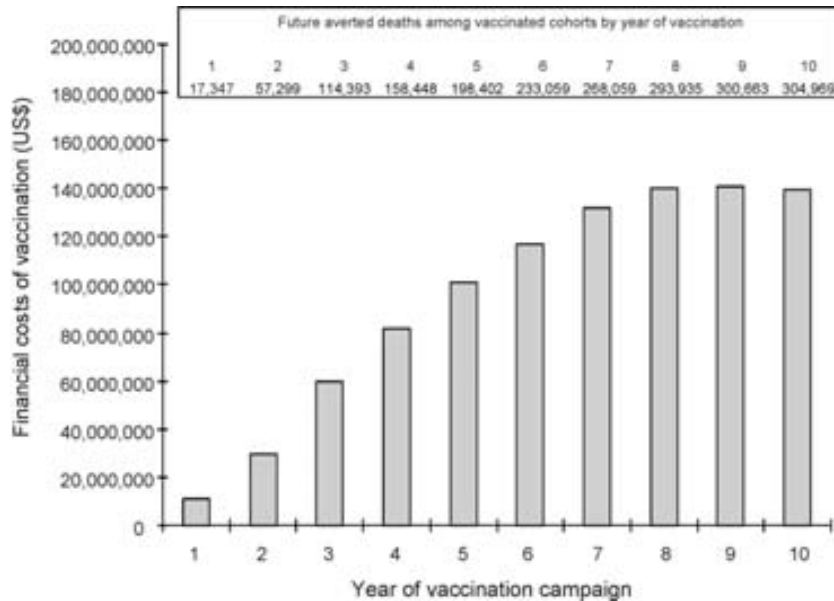


Fig. 5. Shown are the expected future averted deaths among women vaccinated as young adolescents, and the estimated financial costs, expressed in constant 2008 US\$, at a cost per vaccinated girl of \$10, in each particular year of a 10-year scenario that considers country-specific indicators for year of introduction, pattern of scale-up, and coverage rates. See Section 2 for details.

cost-effective. Future analyses should incorporate refined estimates of vaccine efficacy, necessity for, and cost of, boosters, and ability to reach girls who have not yet been sexually active. On the other hand, benefits may be higher if (1) the vaccine confers cross-protection against non-HPV 16,18 type infection; and (2) herd immunity benefits to unvaccinated individuals augment population-level benefits beyond predictions based solely on coverage rates. These are important and uncertain issues for which empiric data are needed.

We found that at a cost per dose of approximately US\$ 2 (\$10 per vaccinated girl), the cost per DALY averted is less than \$100 for 49 of 72 countries, and less than \$200 in more than 80% of the countries. These ratios indicate good value for resources according to the Commission on Macroeconomics and Health, in that they are less than each country's per capita GDP; they are also comparable to the cost-effectiveness ratios reported for other well-accepted vaccines [40,15]. At higher costs, including the current vaccine price in the U.S. (more than US\$ 100 per dose), the cost per DALY averted generally exceeds cost-effectiveness thresholds that would be considered favorable, implying the resources would save more lives if allocated elsewhere.

The most influential factor on cost-effectiveness is the cost of vaccinating young adolescent girls with a three-dose vaccine. While there have been studies to assess costs associated with childhood immunization programs [35–37,44–46], the financial requirements necessary for social mobilization and an education campaign for a new vaccine, particularly one that targets young adolescent girls, are not known. Wolfson et al. [31] estimated that the per person targeted (between ages 9 months and 29 years) costs for meningococcal vaccines ranged between US\$ 0.17 and US\$ 1.53, and campaigns targeting women of childbearing age to reduce maternal and neonatal tetanus ranged from US\$ 0.19 to US\$ 1.51. As such, for per dose costs (US\$) of \$0.55, \$2, and \$5 (corresponding to a cost per immunized girl of \$5, \$10 and \$25), we assigned values ranging from \$0 to \$2 for the incremental per person targeted costs of a new program. Similarly, the comparative costs of different modalities for delivery are needed, and are not yet known. If a two-dose schedule could be used, or if vaccination could be given at an earlier age with other vaccines (e.g., at school entry), delivery costs might be reduced. Finally, the wastage rate in different countries,

and within countries, is variable, and for this vaccine is uncertain. Wastage rates will depend on the specific setting, mode of delivery, and whether HPV vaccine will continue to be available only in single dose vials. Even low wastage rates may represent a substantial cost at higher prices.

In addition to the uncertainty around the costs associated with adolescent vaccination, our estimates of cancer costs are largely based on indirect methods and are rough approximations. The evidence gaps with respect to the costs associated with the HPV vaccine highlight several priorities for costing studies; these include economic evaluations of alternative modes of vaccine delivery and strategic approaches to scaling-up; studies to identify economies of scale with other programs directed at adolescents (e.g., HIV prevention efforts, tetanus immunization); and analyses that elucidate sources of cost variation between and within countries. Because the currently available vaccines are type-specific, an important early priority will be to assess the costs of HPV surveillance at the population level. Whether new point of care assays for HPV DNA testing might provide opportunities for surveillance and synergies between screening adult women once or twice per lifetime with alternatives to cytology [38] deserves further study. Finally, as countries consider collecting local data to inform influential variables identified in studies such as this one, costs associated with cancer diagnosis and treatment, costs borne to families and households of women with cervical cancer, and costs of other HPV-related diseases are needed.

Other influential assumptions on the cost-effectiveness ratio include the annual discount rate. The ultimate clinical benefits expressed as lives saved will occur decades after vaccination. Guidelines for economic evaluations recommend discounting future costs and benefits to their present values to reflect inherent uncertainty about the future and preferences for timing of consumption [15–18]. In the case of HPV vaccination, benefits to vaccinated girls are realized decades after the costs are paid; in contrast, for a rotavirus vaccine, for example, the costs and benefits are in close temporal proximity. Therefore, while adhering to recommended guidelines for the formal cost-effectiveness analysis, we believe it is prudent to present a range of results in different formats to reflect the benefits of vaccination in absolute terms and allow

comparison to other health programs from an alternative context. For example, we found on average 13 averted deaths from cervical cancer per 1000 girls vaccinated for all 72 GAVI-eligible countries, and in the highest risk areas, 17 averted deaths per 1000 girls vaccinated. This compares to 3 deaths per 1000 children vaccinated for rotavirus [47].

There are also qualitative points regarding the consequences of HPV vaccination, irrespective of the timing of costs and benefits. For example, how does one value the reassurance to a young woman who has been vaccinated as an adolescent that she is less likely to die from this disease?; the satisfaction of a public health decision maker in a ministry of health who has successfully vaccinated cohorts of young adolescent girls in his/her constituency, protecting them from future cervical cancer deaths?; the comfort to a mother who has protected her daughters by having them vaccinated? While there are no consensus methods to measure, value, and include these consequences in a formal cost-effectiveness analysis, at a minimum, they should be considered in the dialogue about the worthiness of an investment in HPV vaccines. One of the challenges in cost-effectiveness methodology is that if an outcome cannot be measured (or monetized) with acceptable methods, it is not included in the cost-effectiveness ratio. For women in particular, this may grossly underestimate the benefits of a health intervention. If one assumes there are no costs associated with cancer (i.e., no access to any treatment) a vaccination program will appear less cost-effective as it incurs costs associated with preventing a death. It is ironic that the contexts in which access to treatment is limited are exactly the places in which a preventive intervention is of the greatest value. Therefore, we elected to include the costs associated with cancer for all women. On the other hand, we did not include productivity costs, effects that are difficult to monetize (e.g., impact on the household), and the welfare of children who lose their mothers. The inclusion of any of these items would make vaccination even more cost-effective.

Qualitative assessments have found that death or illness of a mother (and consequent loss of income and care) results in less money available for children's health care, education and additional food, reflected by low birth weight, increased mortality risk, and decreased schooling and nutrition [48]. We estimated, using data from 72 countries on the average fertility rate, age-specific population size, and age-specific patterns of cervical cancer mortality, that a 10-year vaccination program at 70% coverage would prevent the loss of a mother to cervical cancer for 10 million children; between 1.5 and 2.9 million of these children would be under the age of 18. Although this statement is based on crude approximation, it provides qualitative insight into an important benefit that is not reflected in the cost-effectiveness ratio.

To provide realistic insight into the magnitude of health and economic outcomes that might be expected for a 10-year vaccination roll-out program in GAVI-eligible countries we used a recently published framework [31], with minor modifications to focus on a vaccine targeting only young adolescent girls, to estimate the timing of vaccine roll-out, pattern of scale-up, and achievable coverage for each country. Even with the staggered introduction, heterogeneous scale-up, and suboptimal coverage in several countries, nearly 2.5 million cases of cervical cancer would be prevented.

While a cost-effectiveness analysis provides information on value for money, it is not equivalent to providing information on affordability to a payor. Considerations of affordability acknowledge that there is a real-world fiscal space and immediate financial budget constraint, and that the availability of funds (or lack thereof) could require the cost per vaccinated girl to be lower than implied when judged solely on the attribute of cost-effectiveness. Both the financial costs and the cost-effectiveness profile need to be favorable because the HPV vaccine will compete for dollars earmarked

for existing immunization programs, initiatives for scale-up, and other new vaccines [13]. Assuming a cost per dose of US\$ 2 (~\$10 per vaccinated girl), the financial costs for this 10-year scenario would exceed US\$ 900 million; at a cost per dose of US\$ 5, this figure approaches US\$ 2.5 billion. Of the total costs for immunization from 2006 to 2015 in the 72 GAVI-eligible countries, Wolfson et al. [31] estimated that current immunization efforts accounted for 54% while scale up accounted for 46%, with 5% for campaigns, 16% for systems, and 25% for vaccines. Of note, while vaccine costs composed 25% of the finances needed to maintain existing immunization, they comprised 60% of the finances needed to scale-up. This finding highlights the escalating influence of vaccine prices on total immunization costs, and coupled with the uncertain impact on existing cold chain capacity and the need to achieve high coverage rates in young adolescent girls, the need for analyses that assist countries/regions in identifying their own priorities for vaccination are of the utmost importance.

Our analysis has several additional limitations that motivate our emphasis on broad qualitative results and themes we find to be robust even when accounting for uncertainty. Unlike our detailed simulation model [14,19–20] that accommodates screening as well as vaccination, includes HPV types not targeted by the vaccine, allows for empiric calibration to multiple epidemiological targets, and accommodates transmission dynamics, this Excel-based static model does not include these features. Accordingly, it is unable to formally incorporate uncertainties with respect to the natural history of HPV, such as the extent of type-specific immunity following natural infection and whether clearance and re-infection or reactivation predominates in older women. Similarly, it cannot include potential indirect effects of herd immunity or the potential compensatory increase in non-vaccine targeted HPV types.

Given the range of uncertainties and the unavoidable modeling limitations, we present our analysis as exploratory in nature and our findings as preliminary. That being said, we feel that the data available on HPV vaccines are adequate for the objectives of this analysis—namely, to generate information on the cost-effectiveness of HPV 16,18 vaccination in GAVI-eligible countries for purposes of discussion, debate and early decision making that are underway right now. We acknowledge the complexity of the policy decision facing countries deciding whether and how to implement vaccination, given the inherent reality that the individuals who benefit from vaccination will not realize those benefits for many years, and that there are multiple competing priorities. We also emphasize that cost-effectiveness and affordability provide only two dimensions of the information necessary for decisions about vaccine adoption. Distributional effects, considerations of equity, capacity to deliver a young adolescent vaccine, feasibility of implementing surveillance, and cultural acceptability are also important to consider.

Our general findings indicate making an HPV 16,18 vaccine accessible and affordable to GAVI-eligible countries could be considered an investment in the future—preventing the deaths of close to 5 million women vaccinated as young adolescent girls in the next two decades. Although difficult to accurately enumerate and monetize, these benefits will translate to an equal number of corresponding households and communities who will benefit, and an even greater number of children who will not lose their mothers to cervical cancer. We also find that even at costs somewhat higher than traditional vaccines, provided the cost per vaccinated girl is less than \$10 (per dose cost of \$2), HPV 16,18 vaccination would be cost-effective even in the poorest countries. For it to be affordable, vaccine prices may need to be lower, and sources of financial assistance will be needed. Given the enhanced efforts to leverage new resources for immunization through the global vaccine financing initiatives for poor countries, these results can provide a contex-

tual basis, and serve as a catalyst, for making HPV 16,18 vaccine available to the poorest women in developing countries.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge the Global HPV and Cervical Cancer Modeling Team.

This study was funded by the Bill and Melinda Gates Foundation (30505) who had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; or preparation, review, or approval of the manuscript.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.vaccine.2008.04.053.

References

- [1] World Health Organization (WHO). Projections of mortality and burden of disease. Available at <http://www.who.int/healthinfo/statistics/bodprojections2030/en/index.html> [accessed on January 29, 2008].
- [2] Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S1–10 [Chapter 1].
- [3] Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, De Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111:278–85.
- [4] Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121:621–32.
- [5] Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S11–25 [Chapter 2].
- [6] Denny L, Quinn M, Sankaranarayanan R. Screening for cervical cancer in developing countries. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S71–7 [Chapter 8].
- [7] Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915–27.
- [8] Ault KA, Future II Study Group. 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;369:1861–8.
- [9] 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;356:1928–43.
- [10] Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367:1247–55.
- [11] Paaononen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:2161–70.
- [12] GAVI Alliance. Available at <http://www.gavialliance.org/> [accessed on April 13, 2008].
- [13] Kim S, Salomon JA, Goldie SJ. Economic evaluation of hepatitis B vaccination in low-income countries: using cost-effectiveness affordability curves. *Bull World Health Organ* 2007;85(11):833–42.
- [14] Goldie SJ, Kim JJ, Kobus K, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon J, O'Shea MKH, et al. Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine* 2007;25:6257–70.
- [15] Disease Control Priorities Project (DCPP). Available at <http://www.dcpp2.org/main/Home.html> [accessed on January 28, 2008].
- [16] Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL, editors. *Methods for the economic evaluation of health care programs*. 3rd edition New York, NY: Oxford University Press; 2005.
- [17] Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC, editors. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York, NY: Oxford University Press; 1996.
- [18] World Health Organization (WHO) Statistical Information System. CHOICE (CHOosing Interventions that are Cost Effective). Available at <http://www.who.int/choice/en/> [accessed on January 29, 2008].
- [19] Kim JJ, Kuntz KM, Stout NK, Mahmud S, Villa LL, Franco EL, et al. Multi-parameter calibration of a natural history model of cervical cancer. *Am J Epidemiol* 2007;166:137–50.
- [20] 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;97(9):1322–8.
- [21] United Nations (UN), Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World population prospects: The 2004 revision*. CD-ROM Edition—Extended Dataset; 2005 [United Nations publications, Sales No. E.05.XIII.12].
- [22] Murray CJL, Lopez AD. Estimating causes of death: new methods and global and regional applications for 1990. In: Murray CJL, Lopez AD, editors. *The global burden of disease, vol. 1 of Global burden of disease and injury series*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996. p. 117–200.
- [23] World Health Organization (WHO). *The World Health Report 2002: list of Member States by WHO region and mortality stratum; 2002*. Available at <http://www.who.int/whr/2002/MembersETC.pdf> [accessed on January 29, 2008].
- [24] World Health Organization (WHO). *Life tables for WHO member states; 2004*. Available at http://www.who.int/whosis/database/life_tables/life_tables.cfm [accessed on January 29, 2008].
- [25] Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Storm H. *Cancer incidence in five continents, vol. I–VIII*. IARC CancerBase No. 7. Lyon; 2005.
- [26] Parkin DM, Ferlay J, Hamdi-Chérif M, Sitas F, Thomas JO, Wabinga H, Whelan SL (Eds.). *Cancer in Africa: epidemiology and prevention*, IARC Scientific Publications No. 153. Lyon: IARC; 2003.
- [27] Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. IARC Cancer Base No. 5 Version 2.0. Lyon, France: IARC Press; 2004.
- [28] Diaz Sanchis M, Kim JJ, Albero G, de Sanjose S, Clifford G, Bosch FX, et al. Health and economic impact of HPV 16 and 18 vaccination and cervical cancer screening in Southeastern India [Podium presentation: 6B-01]. In: *Proceedings of the 24th international papillomavirus conference and clinical workshop*. 2007.
- [29] Kim JJ, Kobus KE, O'Shea M, Goldie SJ. Impact of HPV vaccine duration and efficacy on cost-effectiveness of vaccination in Vietnam [Abstract: PS19-35]. In: *Proceedings of the 24th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop*. 2007.
- [30] Kim JJ, Kobus KE, Diaz-Sanchis M, O'Shea M, Goldie SJ. Cost-effectiveness of cervical cancer prevention policy in Vietnam [Abstract: PS19-34]. In: *Proceedings of the 24th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop*. 2007.
- [31] Wolfson LJ, Gasse F, Lee-Martin SP, Lydon P, Magan A, Tibouti A, et al. Estimating the costs of achieving the WHO–UNICEF Global Immunization Vision and Strategy, 2006–2015. *Bull World Health Organ* 2008;86:27–39.
- [32] World Bank. *World Development Indicators (WDI) Online*. Available at <http://go.worldbank.org/6HAYAHG8HO> [accessed on January 29, 2008].
- [33] Acharya A, Diaz-Ortega JL, Tambini G, de Quadros C, Arita I. Cost-effectiveness of measles elimination in Latin America and the Caribbean: a prospective analysis. *Vaccine* 2002;20(27–28):3332–41.
- [34] Kou U. *Guidelines for estimating costs of introducing new vaccines into the national immunization system*. Geneva: World Health Organization, Department of Vaccines and Biologicals; 2002.
- [35] Walker D, Mosqueira NR, Penny ME, Lanata CF, Clark AD, Sanderson CF, et al. Variation in the costs of delivering routine immunization services in Peru. *Bull World Health Organ* 2004;82(9):676–82.
- [36] Miller MA, McCann L. Policy analysis of the use of hepatitis b, haemophilus influenzae type b, streptococcus pneumoniae-conjugate and rotavirus vaccines in national immunization schedules. *Health Econ* 2000;9:19–35.
- [37] Waters HR, Dougherty L, Simon-Pierce T, Tran N, Wysong CS, Long K, et al. Coverage and costs of childhood immunizations in Cameroon. *Bull World Health Organ* 2004;82(9):668–75.
- [38] Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo-Tobar A, Levin C, Wright TC, et al. Cost-effectiveness of cervical cancer screening in five developing countries. *N Engl J Med* 2005;353(20):2158–68.
- [39] Goldhaber-Fiebert JD, Goldie SJ. Estimating the cost of cervical cancer screening in five developing countries. *Cost Effect Resour Alloc* 2006;4:13.
- [40] World Health Organization. *Macroeconomics and health: investing in health for economic development: report of the commission on macroeconomics and health*. Geneva: World Health Organization; 2001.
- [41] Bloom DE, Canning C, Weston M. The value of vaccination. *World Econ* 2005;6:15–39.
- [42] UNICEF/WHO. *Global immunization vision and strategy (GIVS): strategic framework for 2006–2015*. Geneva: UNICEF/WHO; October 2005. Available at: http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/GIVS_Final.EN.pdf [accessed on January 29, 2008].
- [43] Bilous J, Eggers R, Gasse F, Jarrett S, Lydon P, Magan A, et al. A new global immunisation vision and strategy. *Lancet* 2006; 367:1464–6. PMID:16679143; doi:10.1016/S0140-6736(06)68625-X10.1016/S0140-6736(06)68625-X.
- [44] Khan MM and Yoder RA. *Expanded Program on Immunization in Bangladesh: cost, cost-effectiveness, and financing estimates*, Technical Report No. 24. Bethesda, MD: Partnerships for Health Reform Project, Abt Associates Inc.; September 1998.
- [45] Kaddar M, Mookherji S, DeRoeck D, Antona D. *Case Study on the costs and financing of immunization services in Morocco*. Special Initiatives Report No. 18. Bethesda, MD: Partnerships for Health Reform Project, Abt Associates Inc.; September 1999.
- [46] Levin A, England S, Jorissen J, Garshong B, Teprey J. *Case study on the costs and financing of immunization services in Ghana*. Bethesda, MD: The Partners for Health Reformplus Project, Abt Associates Inc.; September 2001.

- [47] IAVI/PATH. HPV vaccine adoption in developing countries: cost and financing issues. Proceedings of the 2007 International AIDS Vaccine Initiative/Program for Appropriate Technology in Health (PATH). Available at <http://www.iavi.org/viewfile.cfm?fid=47496> [Accessed on February 29, 2008].
- [48] Islam MK. The costs of maternal-newborn illness and mortality. Series: Moving towards universal coverage: issues in maternal-newborn health and poverty. World Health Organization; 2006. Available at: <http://www.who.int/reproductive-health/universal.coverage/issue2/costsmnh.gerdtham2.pdf> [accessed on April 13, 2008].



Benefits, cost requirements and cost-effectiveness of the HPV16,18 vaccine for cervical cancer prevention in developing countries: policy implications

Sue J Goldie,^a Meredith O'Shea,^b Mireia Diaz,^c Sun-Young Kim^d

- a Roger Irving Lee Professor of Public Health and Director, Program in Health Decision Science, Department of Health Policy and Management, Harvard School of Public Health, Boston MA, USA. E-mail: phds@hsph.harvard.edu
- b Research Scientist and Program Manager, Program in Health Decision Science, Department of Health Policy and Management, Harvard School of Public Health, Boston MA, USA
- c Research Scientist, Unit of Infections and Cancer, Cancer Epidemiology Research Programme, Catalan Institute of Oncology, and Department of Paediatrics, Obstetrics, Gynaecology and Preventive Medicine, Programme in Public Health and the Methodology of Biomedical Research, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain
- d Senior Research Fellow, Program in Health Decision Science, Department of Health Policy and Management, Harvard School of Public Health, Boston MA, USA

Abstract: *Approximately 70% of cases of cervical cancer worldwide are caused by genotypes 16 and 18 of human papillomavirus (HPV), which is sexually transmitted. With the availability of an effective vaccine against these HPV types, there is real hope for reducing the global burden of cervical cancer in developing countries. Stakeholders faced with decisions about where to invest money to improve health must consider the burden of disease caused by cervical cancer relative to other priorities and the comparative benefits of different interventions. We conducted a series of analyses to obtain information for agencies drafting immunisation policy recommendations, financing coordination mechanisms, and country decision-makers on the benefits, cost requirements and cost-effectiveness of the HPV16,18 vaccine. We found that making an HPV16,18 vaccine accessible to 70% of young adolescent girls in 72 of the poorest countries, China, Thailand, and all of Latin America and the Caribbean, could prevent the future deaths of more than four million women vaccinated over the next decade. Provided the cost per vaccinated girl is less than \$10–\$25, adolescent HPV16,18 vaccination would be cost-effective even in relatively poor countries. Concerns about financial costs and affordability highlight the need for lowering vaccine prices, cost-efficient mechanisms for delivery of vaccinations to adolescents, and creative sources of financing.*

©2008 Reproductive Health Matters. All rights reserved.

Keywords: cervical cancer, human papillomavirus vaccine, cost-effectiveness, priority setting, health policy and programmes

AMONG the most tragic public health failures are the preventable deaths of women in developing countries from cervical cancer. Approximately half a million women develop cervical cancer each year, with the highest incidence rates in developing countries, where

screening programmes have not been feasible. Nearly 80% of cervical cancer deaths currently occur in developing countries, and by 2020 this proportion is expected to increase to 90%.¹

Human papillomavirus (HPV), an extremely common sexually transmitted virus, is the known

aetiologic agent responsible for cervical cancer. Although there is considerable epidemiological variation, HPV types 16 and 18 cause approximately 70% of cervical cancer,²⁻⁴ and the eight most common genotypes (HPV 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 and 35) account for 90%. Persistent infection with high-risk HPV genotypes is also the cause of 90% of anal cancer, 40% of other anogenital cancers, and at least 12% of oropharyngeal cancers.¹ Regional variations in cervical cancer incidence are due to differences in underlying prevalence of high-risk HPV types as well as disparities in the availability of effective cervical prevention and treatment.

Unlike most cancers, cervical cancer is preventable through regular screening to detect and remove pre-cancerous lesions. A conventional screening programme can require up to three visits to collect a cervical cytology specimen, conduct a diagnostic evaluation, and provide any necessary treatment. In countries that have been able to achieve high coverage of adult women using cytology at frequent intervals, mortality has been reduced significantly. However, in countries with limited resources and inadequate health infrastructure, organised screening has proven difficult to implement.⁵

New cervical cancer prevention opportunities

New opportunities to reduce cervical cancer deaths stem from new and more feasible screening alternatives for developing countries and, most recently, prophylactic vaccines against cancer-causing types of HPV. Promising screening approaches that have been found to be effective and cost-effective include HPV DNA testing and visual inspection methods, focusing efforts on screening women between the ages of 30 and 45 one to three times per lifetime, and minimising loss to follow-up by linking screening and treatment in as few visits as possible.⁶⁻⁹

The two newly available vaccines prevent infection and disease associated with HPV high-risk types 16 and 18.^{10,11} Results from ongoing clinical trials show high efficacy in preventing infection and cervical pre-cancerous disease in girls and women not previously infected with those types at the time of vaccination. With a much lower success rate among those already

exposed to HPV, early emphasis has been placed on young adolescent girls as the priority target group. Among the most obvious barriers for developing countries is vaccine price. The three-dose series of the Merck vaccine is estimated to cost \$360 in the United States, which even with tiered pricing still exceeds the reach of developing countries. Manufacturers have expressed their willingness to provide the vaccine at much lower costs for poor countries, but these prices are not yet known.

Challenging decisions about cervical cancer prevention

Adding a new vaccine to a national immunisation programme requires consideration of the avertable burden, relative value of the vaccine compared with alternative uses of resources, affordability, likelihood of public acceptability and political support for a vaccine against a sexually transmitted disease, and feasibility of achieving high coverage in young adolescent girls. The question of how to use screening in the context of vaccination adds additional layers of complexity. Because vaccination and screening are applicable to such different age groups, require monetary resources that may come from different sources, are subject to unique operational challenges and are dependent to different degrees on existing infrastructure, the feasibility of widespread coverage with each could very well vary between and within countries.

Predicting the population-level impact of a cervical cancer prevention programme is particularly complex, as the time course from infection to disease spans several decades, the best available data are based on intermediate endpoints, the primary and secondary prevention options target very different components of the disease spectrum, and randomised controlled trials are not feasible or ethical.¹²⁻¹⁴ Computer-based mathematical models can be useful tools in overcoming these challenges because they provide a formal framework for synthesising data in an internally-consistent and epidemiologically plausible way.^{8,12,14,15}

Decision-makers need information on the relative value of investments in vaccination versus screening, on the synergies that might be realised with the use of both modalities, and on the "best bets" for a sustainable cervical

cancer prevention programme. Furthermore, immunisation policy recommendations made by the World Health Organization, and financing coordination mechanisms such as the GAVI Alliance and Pan American Health Organization Revolving Fund, require information on the financial cost requirements and cost-effectiveness of adolescent HPV16,18 vaccination. In response to these needs, we conducted a series of analyses focused on the assessment of HPV16,18 adolescent vaccination for girls in low- and middle-income countries.^{16–22} This paper summarises the most salient features from analyses focusing on 72 GAVI-eligible countries and 33 Latin American and Caribbean countries.

Methodological approach

Decision science and cost-effectiveness analysis

The disciplinary basis for our analytic approach, decision science, provides a structured, logical way of informing complex decisions with multiple choices or alternatives, inevitable trade-offs, and a number of possible perspectives. Inherent in a decision analytic approach is an explicit focus on identifying, measuring, and valuing the outcomes or consequences of decisions, as well as the uncertainty about these outcomes that exists at the time decisions are made. These elements are incorporated into a model to structure the decision problem over time. While different types of models may be chosen to accommodate the complexity of the decision problem, all rely on mathematical analysis to compare the performance of alternatives.²³

Cost-effectiveness analysis (CEA) is a specific type of decision analysis that formally compares the relationship between the incremental health and economic consequences associated with different interventions. A cost-effectiveness analysis addresses the following question: “How much health improvement can be gained, dollar for dollar, for any given health intervention compared to an alternative use of those resources?”^{14,24} The underlying principle guiding the valuation of resources in cost-effectiveness analyses is opportunity cost, which reflects competing societal demands for limited resources. The performance of alternative interventions being compared in an analysis is described using incremental cost-effectiveness ratios, defined as the additional cost of a specific strategy, divided by

its additional benefit, compared with the next best strategy.

In the analyses presented here, costs are expressed in constant International dollars (I\$), a currency used to translate cost measures in a country's currency to a common currency (the US dollar), reflecting differences in price levels between countries.^{25,26} An international dollar has the same purchasing power as one US dollar has in the United States. In addition to reporting cancer deaths averted, to permit comparisons with other public health interventions, benefits are expressed as life-expectancy gains and disability-adjusted life years (DALYs) averted. DALY is a unit for measuring the health lost due to a particular disease, taking into account both premature death and years lived with disability and impaired quality.²⁷

There is no universal criterion that defines a threshold cost-effectiveness ratio, below which an intervention would be considered cost-effective. A commonly cited rule of thumb, based on a report by the Commission on Macroeconomics and Health, is that interventions are “very cost-effective” if they have cost-effectiveness ratios less than per capita Gross Domestic Product (GDP).^{25,26,28} For an HPV16,18 vaccination strategy, there may indeed be a lower “threshold ratio” that would be required to compete for scarce resources if existing vaccines (e.g. childhood immunisation) have ratios that are much lower than the GDP rule of thumb cited above.¹⁴

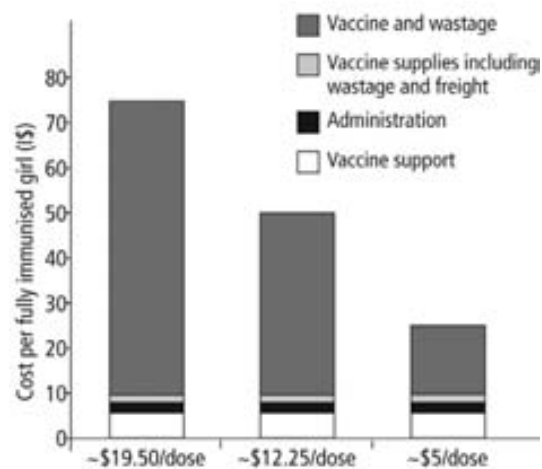
Analytic overview

Using population-based data from 72 countries eligible for assistance from the GAVI Alliance and 33 countries in Latin America and the Caribbean, together with country- and/or region-specific epidemiologic data, a model-based approach was used to estimate averted cases of invasive cancer, cancer deaths, life-expectancy gains, DALYs averted and incremental cost-effectiveness ratios (I\$/DALY averted) for vaccination against HPV 16 and 18. Documentation of model development, data sources, data analysis and synthesis methods, and analytic assumptions may be found in recent publications and their respective appendices.^{16–22,29–31} Analyses assumed the vaccine would be given to girls prior to age 12 (before sexual debut), was effective in preventing HPV 16 and 18 infection if used in girls with no prior infection, and provided

life-long immunity. We adhered to standard guidelines for economic evaluation.^{24,26–28} Sensitivity analyses assessed how uncertain parameters (e.g. vaccine efficacy) and assumptions (e.g. vaccination coverage levels) might influence results.

Since the vaccine price and delivery costs for low- and middle-income countries are currently uncertain, we defined a composite value as the “cost per vaccinated girl”. This composite cost was categorised into vaccine costs, wastage, freight and supplies, administration, immunisation support and programmatic costs.^{17,32,33} For example, a cost of I\$25 per vaccinated girl approximates three doses of vaccine at \$5.00 each, wastage of \$2.25, freight and supplies of \$1.31, vaccine administration of \$1.50, and immunisation support and programmatic costs of \$4.94 (Figure 1).¹⁷ For countries in which screening strategies were analysed, direct medical costs (e.g. staff, supplies, equipment, and specimen transport), programmatic costs, and women’s time and transportation costs were included.^{7,16,34}

Figure 1. Schematic of vaccine component costs



Schematic showing three assumptions about the cost per dose of HPV16,18 vaccine (\$5, \$12.25, \$19.50). The length of the vertical bars corresponds to the total cost per vaccinated woman (\$25, \$50, \$75); shaded regions represent the different component costs, including (1) three vaccine doses and wastage, (2) vaccine supplies (supply wastage and freight), (3) administration, and (4) immunisation support.

Results and insights

• To what degree could a reduction in cervical cancer be expected with adolescent HPV vaccination?

Assuming 70% coverage, the mean reduction in the lifetime risk of cancer was reduced by 40–50% in most countries, although was lower than 40% in some countries (e.g. Nigeria, Ghana, Chile) and higher than 50% in others (e.g. India, Uganda, Argentina). The absolute cervical cancer reduction in individual countries was influenced by cervical cancer incidence, population age structure, and vaccination coverage, while the relative reduction also depended on the fraction of cancer caused by HPV types 16 and 18.¹⁷

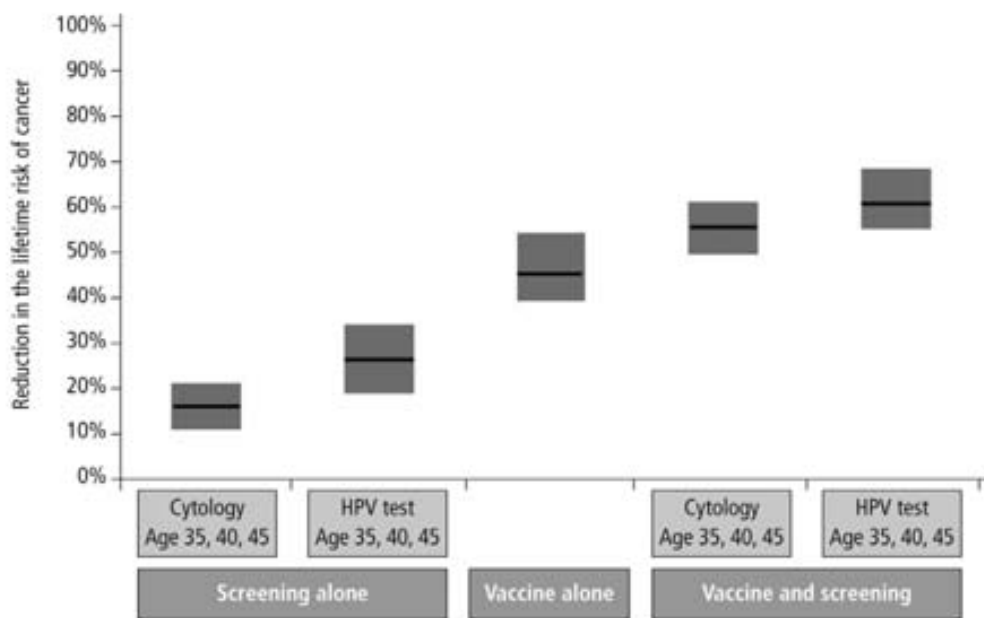
• How much additional benefit would be realised from screening adult women who were previously vaccinated?

Screening was synergistic with vaccination as it reduced the risk of cervical cancer attributable to non-vaccine-targeted HPV types, as well as types 16 and 18. For example, assuming 70% coverage in Chile, there was a 25% additional cancer risk reduction when screening three times per lifetime (e.g. ages 35, 40 and 45) was conducted in women who were vaccinated as pre-adolescents (Figure 2).¹⁸ Analyses in other countries showed similar results, with the magnitude of the incremental benefit varying with screening test performance, frequency, and coverage.⁸

• Would more women be saved by targeting those countries with the highest cancer rates?

Countries with the highest rates of cervical cancer (age-standardised incidence rate (ASR) per 100,000 person-years at risk > 32.6) account for fewer absolute numbers of deaths than countries with moderate cervical cancer rates and large populations. In fact, among the 72 GAVI-eligible countries, those with the highest incidence rates represented less than 25% of averted deaths, and those with the lowest rates accounted for 10% (Figure 3, upper panel). Approximately 57% of averted deaths would be in the WHO Southeast Asia region, with 41% in India alone. Countries in Africa would comprise an additional 30%.¹⁷ Similarly, in the 33 Latin American and Caribbean countries, those with the lowest risk of cancer (ASR < 26.1) accounted for 45% of deaths averted (Figure 3, lower panel). Approximately 71% of

Figure 2. Mean reduction in lifetime cervical cancer risk in Chile



The range represents the minimum and maximum reductions achieved with 70% coverage for each strategy using probabilistic sensitivity analysis, and the bold line represents the mean reduction achieved.

averted deaths would be in South America, 23% in Central America, and 6% in the Caribbean.¹⁸

• **How many women's lives would be saved with a programme that vaccinated 70% of 12-year-old girls over ten consecutive years?**

Approximately three million deaths would be prevented among women vaccinated as adolescents in the 72 GAVI-eligible countries.¹⁷ A similar programme applied to 33 Latin American and Caribbean countries resulted in more than one million additional averted cases of cervical cancer.¹⁸ We have reported elsewhere other scale-up scenarios that consider country-specific assumptions (per capita GNI, DPT3 coverage, percentage of girls enrolled in fifth grade) for the time of vaccine roll-out, rate of scale-up, and achievable coverage.¹⁷

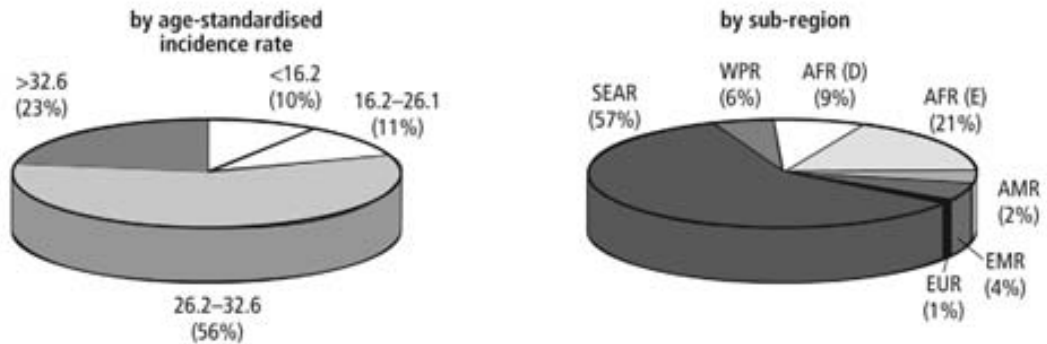
• **Would adolescent HPV16,18 vaccination be cost-effective?**

Provided the cost per vaccinated girl is much lower than the current price in developed countries,

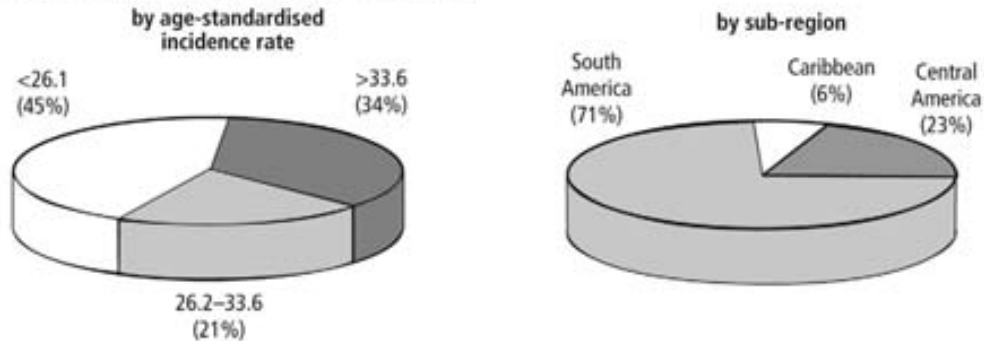
HPV16,18 vaccination could be very cost-effective even in the poorest countries, and offer comparable value to other new vaccines. In the GAVI-eligible countries, at I\$10 per vaccinated girl (~\$2.00 per dose assuming three doses, plus wastage, administration, programme support), vaccination was very cost-effective in all 72 countries using the criterion of the cost-effectiveness ratio being less than the per capita GDP (Figure 4, upper panel).¹⁷ In the Latin America and Caribbean region, at I\$25 per vaccinated girl (\$5 per dose), for all 33 countries, the cost per DALY averted was less than I\$400 (Figure 4, lower panel).¹⁸ While this ratio indicates good value for resources, in that it is less than each country's per capita GDP, it also compares favourably to the ratios of other new vaccines.^{25,28} For example, the cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination ranges from \$110 to \$2,150 across a range of countries, and rotavirus vaccination ranges from \$290 to \$12,300 in Latin American countries.¹⁸

Figure 3. Distribution of averted cancer deaths

Upper panel: 72 GAVI-eligible countries



Lower panel: 33 Latin American and Caribbean countries



The distribution of cancer deaths prevented by vaccinating adolescents in the 72 GAVI-eligible countries (upper panel) and 33 Latin American and Caribbean countries (lower panel), is stratified by cancer incidence (left) and by geographical region (right).

WHO regions: Africa (AFR); Americas (AMR); Eastern Mediterranean (EMR); Europe (EUR); Southeast Asia (SEAR); Western Pacific (WPR)

"D" denotes high child, high adult mortality; "E" denotes high child, very high adult mortality.

• **Even if the vaccine is cost-effective, will it be affordable?**

Despite favourable cost-effectiveness, assessment of financial costs required in the near term raised concerns about affordability (Figure 4). For example, the financial requirements for vaccinating 12-year-old girls in the 72 GAVI-eligible countries at country-specific roll-out rates for just 10 calendar years varied from more than \$900 million at \$2 per dose (I\$10 per vaccinated girl) to more than \$4 billion at \$12.25

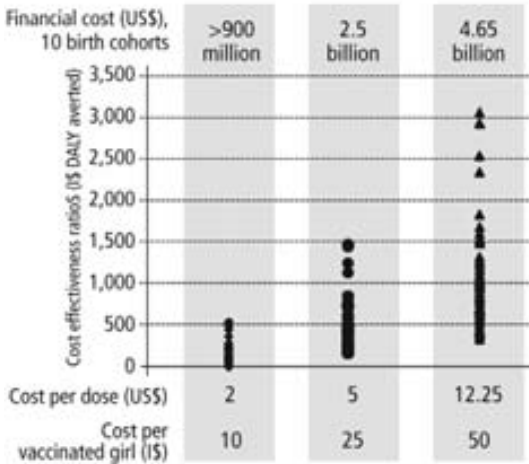
per dose (I\$50 per vaccinated girl).¹⁷ In the 33 Latin American and Caribbean countries, vaccinating 70% of 12-year-olds for just five calendar years cost \$360 million at \$5 per dose but exceeded \$1.25 billion at \$19.50 per dose.¹⁸

• **Are there other benefits from prevention of cervical cancer deaths?**

Using data from 72 countries on the average fertility rate, age-specific population size, and age-specific patterns of cervical cancer mortal-

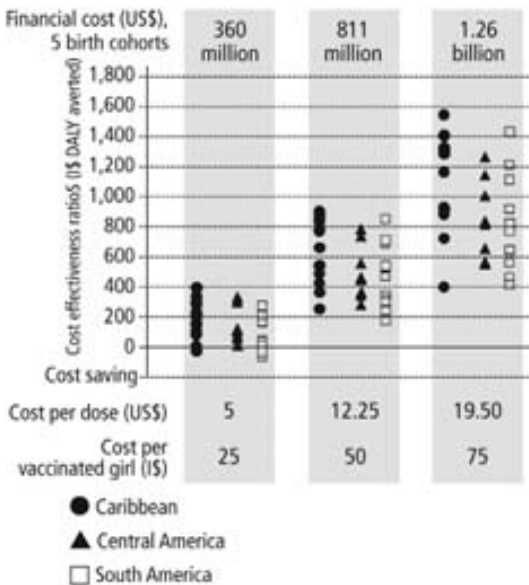
Figure 4. Cost-effectiveness versus affordability

Upper panel: 72 GAVI-eligible countries



Adolescent HPV vaccination in 72 GAVI-eligible countries for costs per dose of \$2 (diamonds), \$5 (circles), and \$12.25 (triangles), corresponding to \$10, \$25, and \$50 per vaccinated girl, respectively.

Lower panel: 33 Latin America and the Caribbean



Adolescent HPV16,18 vaccination programmes in 33 Latin American and Caribbean countries for costs per dose of \$5 (left), \$12.25 (middle), and \$19.50 (right), corresponding to \$25, \$50, and \$75 per vaccinated girl, respectively.

ity, we estimated that a ten-year vaccination programme at 70% coverage would prevent the loss of a mother to cervical cancer for approximately 10 million children; between 1.5 and 2.9 million of these children would be under the age of 18.¹⁷ Using wage rate data from the International Labour Organization,³⁵ we applied previously described methods^{36,37} to provide general insight into productivity costs associated with premature death from cervical cancer. Considering only one-third of countries, where data were easily available, when the stream of work (including household) conducted by women who will lose their lives to this disease was valued, lost future earnings (i.e. productivity costs) exceeded \$2 billion.

• How do the benefits expected with the HPV16,18 vaccine compare to those of other new vaccines?

Considering the GAVI-eligible countries, 13 cervical cancer deaths were averted per 1,000 girls vaccinated, and among the poorest countries in Africa, 17 deaths were averted per 1,000 vaccinated.¹⁷ In the Latin American and Caribbean countries, while the average averted cases per 1,000 girls vaccinated for the entire region was 27, in high-risk regions this number was higher (e.g. 41 averted cases per 1000 vaccinated in Haiti, and 32 averted cases per 1,000 vaccinated in Chile).¹⁸ This compares favourably to reports estimating three averted deaths per 1,000 children vaccinated for rotavirus³⁸, as well as 6.8 deaths per 1,000 children vaccinated for pneumococcal conjugate vaccine in Brazil, 2.2 deaths per 1,000 children vaccinated in Chile, and 2.9 deaths per 1,000 children vaccinated in Uruguay.³⁹

• What uncertain assumptions had the greatest influence on the results?

For adolescent vaccination, the magnitude of the population benefits was most dependent on the age of vaccination, age-specific cervical cancer incidence, proportion of cancer attributable to HPV 16 and 18, and achievable coverage in young adolescent girls. Also influential were important vaccine uncertainties, such as the duration of immunity. Among the most influential uncertainties on cost-effectiveness were the vaccine price and the programmatic costs associated with an adolescent vaccination programme.

Cost-effectiveness results were less favourable if the costs associated with invasive cervical cancer were reduced by 50% or if boosters were required for lifelong immunity.

The future cancer deaths that are prevented in HPV-vaccinated adolescent girls occur decades after vaccination costs are paid, while for other vaccines (e.g. rotavirus), health and economic outcomes are in close temporal proximity. Therefore, the impact of discounting future costs and benefits, recommended for standardising economic evaluations in public health,^{14,24,40} is far more influential for HPV vaccination than for childhood vaccines. For example, without discounting benefits, cost-effectiveness ratios would be reduced (i.e. become more attractive) by 80%.^{17,18}

Sensitivity analyses that explore the influence of model input parameters, assumptions, and key uncertainties have been previously published for Brazil, Viet Nam and India,^{16,21,22} as well as several other countries.^{7,8,12,14,17–19,41}

Comments

Our general findings indicate that making an HPV16,18 vaccine accessible to 70% of young adolescent girls in the 72 poorest GAVI-eligible countries could prevent the future deaths of about three million women vaccinated in the next decade. The addition of the non-GAVI eligible countries in the Latin American and Caribbean region, as well as China and Thailand,¹⁹ would prevent almost one million additional future deaths. From a worldwide perspective, countries with the highest risk of cancer account for less than one-third of the projected avertable deaths, highlighting why a regional universal vaccination approach will be most effective in reducing the overall global burden. In fact, the greatest number of preventable deaths was expected in those countries with only moderate cervical cancer incidence but with large populations.

Both the annual financial costs to the payor (i.e. affordability) and the cost-effectiveness measurement (i.e. value for money) of a vaccine will need to be favourable as it will compete for dollars with existing immunisation programmes, initiatives for scale-up, and other new vaccines.⁴² The price of the vaccine will be an obvious major determinant of both of these dimensions. Even at costs somewhat higher

than traditional vaccines, provided the cost per vaccinated girl is less than \$10–\$25, adolescent HPV16,18 vaccination would be cost-effective even in relatively poor countries. For it to be affordable, current vaccine prices will need to be lowered, and effective cost-efficient mechanisms of achieving high coverage in adolescents will be needed. For instance, the World Bank has identified Latin America as one of the two most unequal world regions in terms of income distribution.⁴³ Assuming a cost near the current price of the vaccine in developed countries (US\$120 per dose), the cost-effectiveness of vaccination in this region ranges from \$2,400 to more than \$10,000, well exceeding the ratios associated with childhood vaccines.¹⁸ Furthermore, the financial implications for just five years of vaccination at this cost would approximate \$6.38 billion in the 33 Latin American countries, compared with \$811 million at \$12.25 per dose.

The potential future introduction of HPV vaccines in conjunction with an adolescent immunisation programme could also create opportunities for strengthening health systems through the establishment of new mechanisms for vaccine delivery and surveillance of impact. If successful, the delivery of other adolescent health services might be facilitated, such as tetanus immunisation and sexual risk behaviour counselling.⁴⁴ Country-specific data using standardised costing instruments are needed to evaluate alternative programmatic and delivery options, costs associated with scale-up, and possible economies of scale with other programmes directed at an adolescent age group.

The most important evidence gaps bear emphasis. Model-based predictions of long-term vaccine benefits are dependent on several uncertain assumptions.^{12,15,16,20,31,41,45} The long-term duration of vaccine-induced protection, necessity for a booster, and degree and duration of cross-strain protection against other oncogenic HPV types not included in the vaccine are not yet known. Other uncertainties are the efficacy of HPV vaccines in settings with high HIV prevalence, behaviour of non-targeted high-risk HPV types following vaccination, and magnitude of herd immunity. Future studies that address these issues are of high priority.

Given the range of uncertainties that exist, and the unavoidable limitations of model-based analyses, the insights from these analyses

should be considered preliminary estimates of the health and economic outcomes of cervical cancer prevention based on the information available now. The policy decision facing low- and middle-income countries deciding on whether and how to implement HPV vaccination, given the reality that the individuals who benefit from vaccination will not realise those benefits for many years, is complex. Avertable burden, cost-effectiveness and affordability provide only three dimensions of the information necessary for decisions about vaccine adoption. Equally important to consider are criteria such as distributional effects and equity, capacity to deliver and sustain quality interventions, likelihood of cultural acceptability and political support.^{14,27,42,46}

Achieving broad coverage of young adolescent girls, negotiating affordable pricing and securing expedient vaccine financing will not be easy. During the typical multi-decade delay in making a new vaccine accessible to the poorest countries, several million more women will die of a preventable disease in their most productive years.

A global commitment to meet the challenges required to make HPV16,18 vaccination available to young adolescent girls in the world's poorest countries, coupled with provision of high quality and feasible secondary prevention services to adult women two to three times per lifetime, will save women's lives. Although challenging to enumerate and monetise, these benefits will translate to an equal number of households and communities that will benefit, and an even greater number of children who will not lose their mothers to cervical cancer. Given enhanced efforts to leverage new resources for immunisation through creative vaccine financing initiatives, the results of these analyses can both catalyse and inform early dialogue about investment decisions in HPV16,18 vaccine.

Acknowledgements

Funding support was from the Bill and Melinda Gates Foundation (30505), who had no role in the design or conduct of the study; collection, management, analysis or interpretation of data; or preparation, review or approval of the manuscript.

References

1. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006;24(S3):S11–25.
2. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *International Journal of Cancer* 2004;111(2):278–85.
3. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, et al. HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006;24(S3):S26–34.
4. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *International Journal of Cancer* 2007;121:621–32.
5. Denny L, Quinn M, Sankaranarayanan R. Chapter 8: Screening for cervical cancer in developing countries. *Vaccine* 2006;24(S3):S71–77.
6. Goldie SJ, Kuhn LK, Denny L, et al. Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource settings: clinical benefits and cost-effectiveness. *JAMA* 2001;285:3107–15.
7. Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, et al. Cost-effectiveness of cervical cancer screening in five developing countries. *New England Journal of Medicine* 2005;353(20):2158–68.
8. Goldie SJ, Kim JJ, Myers E. Chapter 19: Cost-effectiveness of cervical cancer screening. *Vaccine*. 2006;24(S3):S164–70.
9. Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, et al. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *International Journal of Gynaecological Obstetrics* 2005;89(S2):S4–12.
10. Ault KA, Future II Study Group. 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;369:1861–68.
11. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367(9518):1247–55.
12. Garnett GP, Kim JJ, French K, et al. Chapter 21: Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine* 2006;24(S3):S178–86.
13. Goldie SJ. Chapter 15: Public health policy and cost-effectiveness analysis. *Journal*

- of the National Cancer Institute Monograph 2003;(31):102–10.
14. Goldie SJ, Goldhaber-Fiebert JD, Garnett GP. Chapter 18: Public health policy for cervical cancer prevention: the role of decision science, economic evaluation, and mathematical modeling. *Vaccine* 2006;24(S3):S155–63.
 15. Kim JJ, Brisson M, Edmunds WJ, et al. Modeling cervical cancer prevention in developed countries. *Vaccine* 2008;26(11):K76–K86.
 16. Goldie SJ, Kim JJ, Kobus K, et al. Cost-effectiveness of HPV16,18 vaccination in Brazil. *Vaccine* 2007;25(33):6257–70.
 17. Goldie SJ, O’Shea M, Campos NG, et al. Health and economic outcomes of HPV16,18 vaccination in 72 GAVI-eligible countries. *Vaccine* 2008;26(32):4080–93.
 18. Goldie SJ, Diaz M, Constenla D, et al. Mathematical models of cervical cancer prevention in Latin America and the Caribbean. *Vaccine* 2008;26(S11):L59–72.
 19. Goldie SJ, Diaz M, Kim SY, et al. Mathematical models of cervical cancer prevention in the Asia Pacific region. *Vaccine* 2008;26(S12):M17–29.
 20. 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. *British Journal of Cancer* 2007;97(9):1322–28.
 21. Kim JJ, Kobus KE, Diaz M, et al. Exploring the cost-effectiveness of HPV vaccination in Vietnam: insights for evidence-based cervical cancer prevention policy. *Vaccine* 2008;26(32):4015–24.
 22. Diaz M, Kim JJ, Albero G, et al. Health and economic impact of HPV 16 and 18 vaccination and cervical cancer screening in India. *British Journal of Cancer* 2008;99(2):230–38.
 23. Kim SY, Goldie SJ. Cost-effectiveness analyses of vaccination programmes: a focused review of modelling approaches. *Pharmacoeconomics* 2008;26(3):191–215.
 24. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, et al, editors. *Cost-effectiveness in Health and Medicine*. New York: Oxford University Press; 1996.
 25. World Health Organization. *Macroeconomics and Health: investing in health for economic development: report of the commission on macroeconomics and health*. Geneva: WHO; 2001.
 26. World Health Organization Statistical Information System. CHOICE (Choosing Interventions that are Cost Effective). At <www.who.int/choice/en/>. Accessed 29 January 2008.
 27. Evans DB, Edejer TT, Adam T, et al. Methods to assess the costs and health effects of interventions for improving health in developing countries. *BMJ* 2005;331(7525):1137–40.
 28. Disease Control Priorities Project (DCPP). At <www.dcp2.org/main/Home.html>. Accessed 28 January 2008.
 29. Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Ortendahl J, et al. Modeling human papillomavirus and cervical cancer for analyses of screening and vaccination. *Population Health Metrics* 2007;5(1):11.
 30. Kim JJ, Kuntz KM, Stout NK, et al. Multiparameter calibration of a natural history model of cervical cancer. *American Journal of Epidemiology* 2007;166(2):137–50.
 31. Kim JJ, Goldie SJ. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *New England Journal of Medicine* 2008;359(8):821–32.
 32. Kou U. Guidelines for estimating costs of introducing new vaccines into the national immunization system. Geneva: World Health Organization, Department of Vaccines and Biologicals; 2002.
 33. World Health Organization. Adding a vaccine to a national immunization programme: decision and implementation. WHO/IVB/05.18. 2005. At: <www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/777_screen.pdf>. Accessed 1 August 2008.
 34. Goldhaber-Fiebert JD, Goldie SJ. Estimating the cost of cervical cancer screening in five developing countries. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2006;4:13.
 35. International Labour Organization. LABORSTA online database. At: <<http://laborsta.ilo.org/>>. Accessed 21 September 2008.
 36. Hu D, Bertozzi SM, Gakidou E, et al. The costs, benefits, and cost-effectiveness of interventions to reduce maternal morbidity and mortality in Mexico. *PLoS ONE* 2007;2(1):e750.
 37. Max W, Rice DP, Sung HY, et al. Valuing human life: estimating the present value of lifetime earnings, 2000. (October 1, 2004). Center for Tobacco Control Research and Education. *Economic Studies and Related Methods*. Paper PVLE2000. At: <<http://repositories.cdlib.org/ctcre/esarm/PVLE2000/>> Accessed 18 September 2008.
 38. IAVI/PATH. HPV vaccine adoption in developing countries: cost and financing issues. At: <<http://www.iavi.org/viewfile.cfm?fid=47496>>. Accessed 29 February 2008.
 39. Constenla D, Ortega-Barria E, Rheingans RD, et al. Economic impact of rotavirus vaccination in Panama. *Anales de pediatria (Barcelona)* 2008;68(2):128–35.
 40. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, et al, editors. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programs*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2005.
 41. Goldie SJ, Grima D, Kohli M, et al. A comprehensive natural history model of HPV infection

- and cervical cancer to estimate the clinical impact of a prophylactic HPV-16/18 vaccine. *International Journal of Cancer* 2003;106(6):896-904.
42. Kim SY, Salomon JA, Goldie SJ. Economic evaluation of hepatitis B vaccination in low-income countries: using cost-effectiveness affordability curves. *Bulletin of World Health Organization* 2007;85(11):833-42.
43. World Bank. Regional fact sheet. *World Development Indicators* 2008: Latin America and the Caribbean. At <http://siteresources.worldbank.org/DATASTATISTICS/Resources/lac_wdi.pdf>. Accessed 11 September 2008.
44. Agosti JM, Goldie SJ. Introducing HPV vaccine in developing countries—key challenges and issues. *New England Journal of Medicine* 2007;356(19):1908-10.
45. Haug CJ. Human papillomavirus vaccination – reasons for caution. *New England Journal of Medicine* 2008;359(8):861-62.
46. Musgrove P, Fox-Rushby J. Cost-effectiveness analysis for priority setting. *Disease Control Priorities in Developing Countries* 2006; 271-83.

Résumé

Environ 70% des cancers du col de l'utérus dans le monde sont causés par les génotypes 16 et 18 du papillomavirus humain (PVH) qui est transmis sexuellement. Depuis qu'on dispose d'un vaccin efficace contre ces souches du PVH, il est réaliste d'espérer réduire la charge mondiale de cette forme de cancer dans les pays en développement. Les responsables qui décident où investir les fonds pour améliorer la santé doivent tenir compte de la charge de morbidité du cancer du col de l'utérus au regard d'autres priorités et des avantages comparés des différentes interventions. Nous avons mené des analyses pour obtenir des informations d'institutions préparant des projets de recommandations politiques, de mécanismes de coordination du financement et de décideurs nationaux sur les avantages, les niveaux acceptables de prix et le rapport coût-utilité de ce vaccin. Nous avons constaté que si 70% des jeunes adolescentes dans les 72 pays les plus pauvres, la Chine, la Thaïlande et l'ensemble de l'Amérique latine et des Caraïbes avaient accès au vaccin anti-PVH16, 18, on éviterait les décès futurs de plus de quatre millions de femmes vaccinées au cours de la prochaine décennie. Pourvu que le coût par adolescente vaccinée soit inférieur à \$US 10-25, cette intervention serait rentable même dans des pays relativement pauvres. Les inquiétudes sur les coûts financiers montrent qu'il faut baisser le prix des vaccins, créer des mécanismes efficaces de vaccination des adolescentes et trouver des sources novatrices de financement.

Resumen

Aproximadamente el 70% de los casos de cáncer cervical mundialmente son causados por los genotipos 16 y 18 del virus del papiloma humano (VPH), que es transmitido sexualmente. Con la disponibilidad de una vacuna eficaz contra estos tipos de VPH, existe una buena posibilidad de disminuir el impacto mundial del cáncer cervical en los países en desarrollo. Las partes interesadas que deben decidir dónde invertir el dinero para mejorar la salud, deben tomar en cuenta la carga de la enfermedad causada por el cáncer cervical con relación a otras prioridades y los beneficios comparativos de las diferentes intervenciones. Realizamos una serie de análisis para obtener información para las instituciones que están elaborando recomendaciones sobre las políticas de inmunización, los mecanismos de coordinación financiera y los tomadores de decisiones, respecto a los beneficios, los requisitos de costo y la costo-eficacia de la vacuna contra VPH16,18. Encontramos que si el 70% de las adolescentes en 72 de los países más pobres, China, Tailandia y toda Latinoamérica y el Caribe tienen acceso a la vacuna VPH16,18, se pueden evitar las futuras muertes de más de cuatro millones de mujeres vacunadas en la próxima década. Siempre y cuando el costo por adolescente vacunada sea inferior a \$10-\$25, la vacunación de las adolescentes contra el VPH16,18 sería rentable incluso en los países relativamente pobres. Las preocupaciones sobre los costos financieros y la asequibilidad resaltan la necesidad de reducir los precios de la vacuna y de contar con fuentes creativas de financiamiento y mecanismos costo-eficaces para la entrega de vacunas a las adolescentes.

