

Um exemplo de ATS aplicada ao câncer: a vacina contra o HPV

Carlos J C Andrade



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Instituto de Medicina Social

IMS INSTITUTO
DE MEDICINA
SOCIAL

Mestrado Profissional em Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Avaliações econômicas do uso da vacina contra o Papilomavírus Humano (HPV) em meninas adolescentes: Uma revisão sistemática

Carlos José Coelho de Andrade

Orientadora: Prof^a. Dra. Rosângela Caetano

30 de Setembro de 2010

Estado atual

Câncer do colo de útero eo HPV

- Cerca de 500.000/ano e >200.000 mortes no mundo, >80% nos países em desenvolvimento
- No Brasil em 2010 — 18.430 novos casos
- Acomete faixa de 45 – 49, principalmente mulheres de classe social menos favorecida
- Nobel em 2008 HPV — Câncer do colo uterino
- HPV é DST das mais prevalentes >50%
- O HPV depende de uma interação longa até a neoplasia





Prevenção secundária

- Até anos 60/70 → incidência semelhante em países desenvolvidos e não desenvolvidos
- Teste de Papanicolaou — ↓↓ incidência e mortalidade nos países desenvolvidos
- Este fato não vem ocorrendo nos países não desenvolvidos com a mesma magnitude

Nova tecnologia – vacinação para HPV

Características	Vacina Bivalente	Vacina Quadrivalente
Nome Comercial	Cervarix®	Gardasil®
Fabricante	GlaxoSmithKline	Merck
Tipo	Vacina profilática composta de VLP L1 HPV-16/18	Vacina profilática composta de VLP L1 HPV-6/11/16/18
Concentração	HPV 16 — 20 µg HPV-18 — 20 µg	HPV 6 — 20 µg HPV11 — 40 µg HPV16 — 40 µg HPV18 — 20 µg
Adjuvante	AS04: hidróxido de alumínio 500 µg, 3-deacylated 50 µg	Alum: Lípido A 3-O-desacilo-4'-monofosforilo
Substrato recombinante	Substrato recombinante	Fungo Saccharomyces cerevisiae
Dose e esquema de aplicação	0,5ml intramuscular em 0, 1 e 6 meses	0,5ml intramuscular em 0, 2 e 6 meses

Nova tecnologia – eficácia

Autor	Ano	Inclusão	Desfecho primário avaliado	Nº de estudos	Modelo de análise / Medida de resultado	Resultado (IC 95%)
La Torre	2007	Estudos controlados e randomizados	Persistência de infecção pelo HPV em 6 meses	5	Não especificada RR	RR: HPV 16 -0,13(0,09-0,20) HPV 18 – 0,22(0,13-0,38)
Rambout	2007	Estudos controlados e randomizados	NIC II e III	6	Análise por protocolo OR Análise por intenção de tratar modificada OR	OR: APP-0,14(0,09-0,20) ITTM – 0,52(0,43-0,63)
Medeiros	2009	Estudos Fase III	NIC I, NIC II e III; NIV; NIVA; NIA, todas citológica ou histologicamente confirmadas	6	Análise por intenção de tratar modificada OR	OR: Bivalente – 0,07(0,04-0,14) Quadrivalente - 0,38(0,26-0,57)
Silva	2010	Estudos controlados e randomizados	Persistência de infecção pelo HPV em 6 meses e 12 meses; NIC II e III; adenocarcinoma	6	Análise por protocolo RR Análise por intenção de tratar modificada RR	RR: Infecção persistente 6m APP – Ambas – 0,06(0,04-0,09) Infecção persistente 12m APP – Ambas -0,09 (0,06-0,14) NIC 2  APP – Ambas – 0,03(0,01-0,1)  ITTM – Ambas- 0,47(0,29-0,48) APP – QUADRI – 0,02 (0,00 -0,14) ITTM – QUADRI – 0,52 (0,40 – 0,69) NIC 3  APP – Ambas – 0,04 (0,01-0,11)  ITTM – Ambas – 0,68 (0,49-0,74) APP –QUADRI – 0,07(0,00-0,48) ITTM – QUADRI – 0,65(0,5-0,84)

RR-risco relativo; OR-odds ratio (razão de probabilidades); APP- Análise por protocolo; ITTM – Análise por Intenção de tratamento modificada

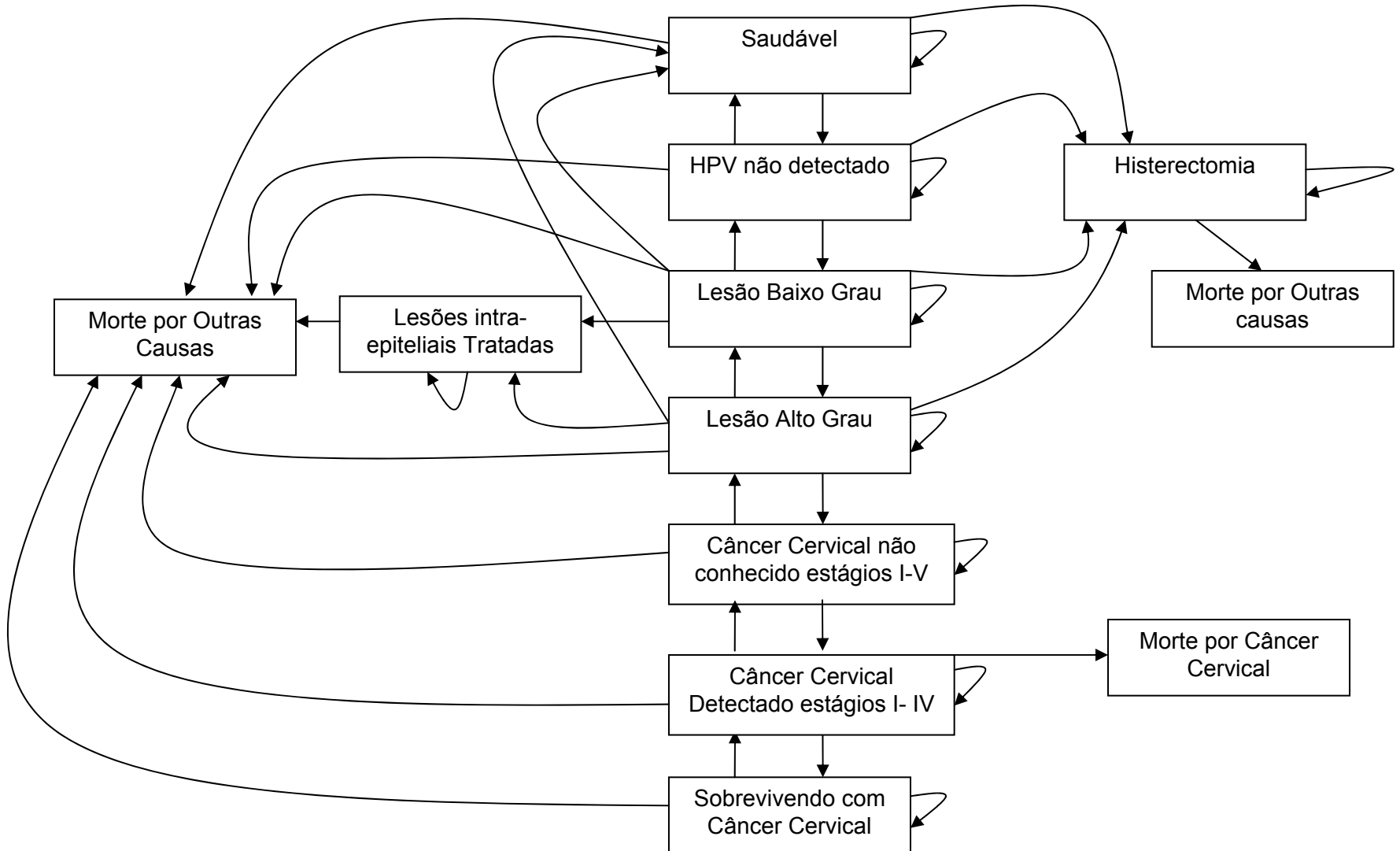
Nova tecnologia – incertezas

- Dúvidas quanto ao impacto do uso em larga escala e em longo prazo
- Vacina não é substitutiva, todas as mulheres devem manter-se em rastreio
- Vacinação de adolescentes têm, tradicionalmente, menores taxas de adesão
- Diferenças de prevalência dos subtipos virais
- Duração da imunidade e necessidade de dose(s) de reforço
- Potencial de mudança da ecologia viral

Propósitos de estudos utilizando modelos

- Extrapolar os resultados além do tempo em que os dados estão disponíveis
- Generalizar resultados para outros contextos diferentes daqueles em que foram gerados
- Extrapolar dados de estudos clínicos para o “mundo real”

Estrutura de uma modelagem



Justificativa do Estudo

- Incertezas relativas à prevenção primária
- Nova plataforma de vacinação
- Diferentes análises com resultados discordantes
- Perfil das revisões sistemáticas disponíveis
- Techakehakij et al (2008)
 - Oito estudos (cinco nos EUA) reforça a necessidade de estudos nos países em desenvolvimento
- Jeurissen e Makar (2009)
 - Apenas 11 estudos e exclui países não desenvolvidos
- Marra et al (2009)
 - Apenas 13 estudos até 2008
- Armstrong (2010)
 - Apenas EUA

Objetivos

- **Geral**

- Sintetizar evidências procedentes de uma revisão sistemática da literatura de estudos de avaliação econômica da utilização da vacina contra HPV em meninas adolescentes e pré-adolescentes

- **Específicos**

- Levantar e sintetizar as análises de custo-efetividade e custo-utilidade relacionadas ao uso da vacina contra HPV na população-alvo prioritária para imunização
- Avaliar modelos aplicados, desfechos estabelecidos, resultados alcançados e lacunas de conhecimento
- Analisar estudos em nações menos desenvolvidas, com vistas a identificar eventuais aspectos particulares

Metodologia

- Tipo de Estudo
 - Revisão sistemática das avaliações econômicas que abordaram a utilização da vacina contra o HPV em meninas adolescentes e pré-adolescentes
- Questão Norteadora
 - Qual o perfil dos estudos de avaliação econômica sobre a utilização da vacina contra o HPV em meninas adolescentes
- Busca e seleção dos artigos na literatura
 - Bases LILACS, MEDLINE/PUBMED e NHS EED
 - Estudos de avaliação econômica do uso da vacina contra o HPV em meninas, entre 2000 a junho de 2010, nos idiomas português, inglês, francês e espanhol

Domínio	Estratégia de busca	Resultados
Tecnologia	(Viral Vaccines[MeSH Terms] OR Cancer Vaccines[MeSH Terms] OR Vaccines[MeSH Terms] OR vaccin*[MeSH Terms] OR Papillomavirus Vaccines[MeSH Terms] OR "Immunotherapy-Active"[All fields] OR "immunotherapy active"[All fields] OR "vaccination"[All fields] OR "prophylactic vaccine"[All fields] OR "virus-like particles"[All fields] OR "HPV vaccine"[All fields])	180.668
Problema de saúde	Cervical Intraepithelial Neoplasia[MeSH Terms] OR Uterine Cervical Diseases[MeSH Terms] OR Uterine Cervical Dysplasia[MeSH Terms] OR Sexually Transmitted Diseases[MeSH Terms] OR Precancerous Conditions[MeSH Terms] OR cervi*[Title/Abstract] OR tumor virus infections[MeSH Terms] OR Genital Warts[MeSH Terms] OR cervix neoplasms[MeSH Terms] OR cervical neoplasms[MeSH Terms] OR cervical cancer[MeSH Terms] OR cervical carcinoma[MeSH Terms]))	453.377
Agente	Papillomaviridae[MeSH Terms] OR Tumor Virus Infections[MeSH Terms] OR Papillomavirus Infections[MeSH Terms] OR Papillomavirus-Infections[MeSH Terms] OR hpv[Title/Abstract] OR human papillomavirus[All fields] OR papillomavirus[Title/Abstract])	54.220
Filtro	Search Cost Efficiency Analysis[MeSH Terms] OR Cost-Effectiveness Evaluation[MeSH Terms] OR Quality- adjusted life years[MeSH Terms] OR Quality of Life[MeSH Terms] OR Costs and Cost Analysis[MeSH Terms] OR Economics[MeSH Terms] OR Health Care Costs[MeSH Terms] OR Economic Value of Life[MeSH Terms] OR Economics, Medical[MeSH Terms] OR Economics, Pharmaceutical[MeSH Terms] OR Models, Economic[MeSH Terms] OR Markov Chains[MeSH Terms] OR Monte Carlo Method[MeSH Terms] OR Decision Support Techniques[MeSH Terms] OR Uncertainty[MeSH Terms]	561.898
Estratégia combinada	(Viral Vaccines[MeSH Terms] OR Cancer Vaccines[MeSH Terms] OR Vaccines[MeSH Terms] OR vaccin*[MeSH Terms] OR Papillomavirus Vaccines[MeSH Terms] OR "Immunotherapy-Active"[All fields] OR "immunotherapy active"[All fields] OR "vaccination"[All fields] OR "prophylactic vaccine"[All fields] OR "virus-like particles"[All fields] OR "HPV vaccine"[All fields])Cervical Intraepithelial Neoplasia[MeSH Terms] OR Uterine Cervical Diseases[MeSH Terms] OR Uterine Cervical Dysplasia[MeSH Terms] OR Sexually Transmitted Diseases[MeSH Terms] OR Precancerous Conditions[MeSH Terms] OR cervi*[Title/Abstract] OR tumor virus infections[MeSH Terms] OR Genital Warts[MeSH Terms] OR cervix neoplasms[MeSH Terms] OR cervical neoplasms[MeSH Terms] OR cervical cancer[MeSH Terms] OR cervical carcinoma[MeSH Terms]))Papillomaviridae[MeSH Terms] OR Tumor Virus Infections[MeSH Terms] OR Papillomavirus Infections[MeSH Terms] OR Papillomavirus-Infections[MeSH Terms] OR hpv[Title/Abstract] OR human papillomavirus[All fields] OR papillomavirus[Title/Abstract])Search Cost Efficiency Analysis[MeSH Terms] OR Cost-Effectiveness Evaluation[MeSH Terms] OR Quality- adjusted life years[MeSH Terms] OR Quality of Life[MeSH Terms] OR Costs and Cost Analysis[MeSH Terms] OR Economics[MeSH Terms] OR Health Care Costs[MeSH Terms] OR Economic Value of Life[MeSH Terms] OR Economics, Medical[MeSH Terms] OR Economics, Pharmaceutical[MeSH Terms] OR Models, Economic[MeSH Terms] OR Markov Chains[MeSH Terms] OR Monte Carlo Method[MeSH Terms] OR Decision Support Techniques[MeSH Terms] OR Uncertainty[MeSH Terms]	176

Quadro 4: Estratégia de busca dos artigos primários nas bases de dados MEDLINE
(via PUBMED)

Metodologia

- Busca e seleção dos artigos na literatura
 - Seleção - 1ª Etapa,
 - títulos e resumos por 2 revisores (RM e CJCA), 3º revisor se necessário (RC)
 - estudos de avaliação econômica completa (custo-efetividade, custo-utilidade ou custo-benefício), como foco na imunização para HPV em mulheres com as vacinas comercialmente disponíveis (bivalente ou quadrivalente) direcionada a população adolescente
 - Excluídos: editoriais, cartas, artigos de revisão, resumos de conferências, estudos de eficácia ou avaliações econômicas parciais, estudos realizados somente em homens, e artigos publicados em idiomas diferentes do inglês, espanhol e português

Metodologia

- Busca e seleção dos artigos na literatura
 - Seleção - 2ª Etapa,
 - leitura na íntegra também por dois revisores e sua seleção para inclusão na revisão implicou no preenchimento dos critérios de elegibilidade

Parâmetros	Características
Tipo de estudo	AE <i>sensu strictu</i> (comparação de alternativas quanto ao custo e consequência), tendo como foco a prevenção primária do câncer de colo de útero
População estudada	Meninas adolescentes
Intervenção	Vacinação contra o papillomavírus humano com vacinas comercialmente disponíveis (isolada ou combinada com o rastreo)
Comparador	Rastreo convencional, que incluísse exame citológico (Teste de Papanicolaou ou citologia em meio líquido), independente do intervalo de screening
Desfechos	Custo por ano de vida ganho ou custo por ano de vida ganho ajustado pela qualidade de vida ou resultado por custo-benefício ou razão de custo-efetividade incremental

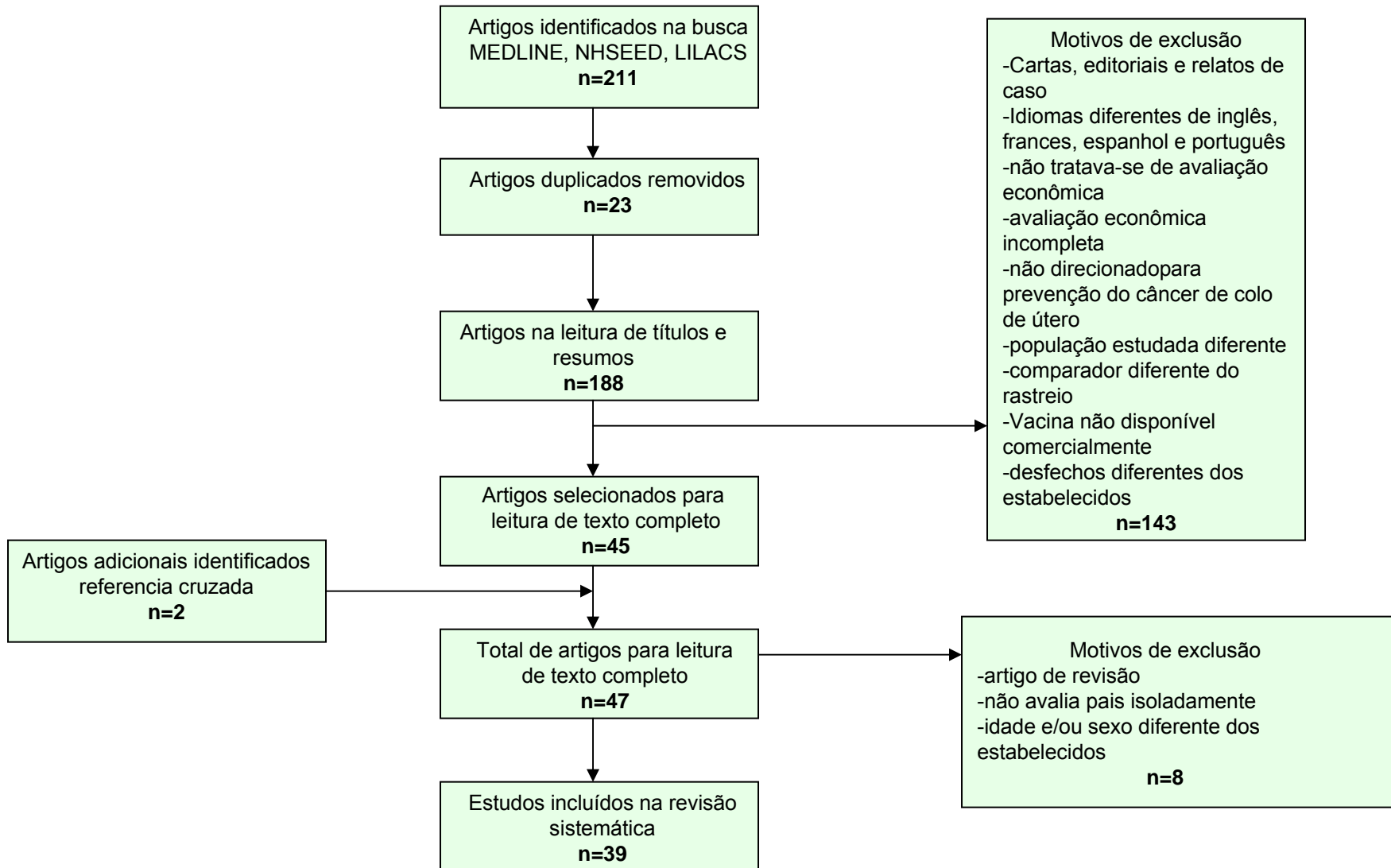
Metodologia

- Extração dos dados
- Avaliação da qualidade
 - Critérios de Drummond
- Síntese das evidências
 - Ponto de vista qualitativo
 - Resultados segundo o ponto de vista econômico
 - Estudos realizados e avaliados

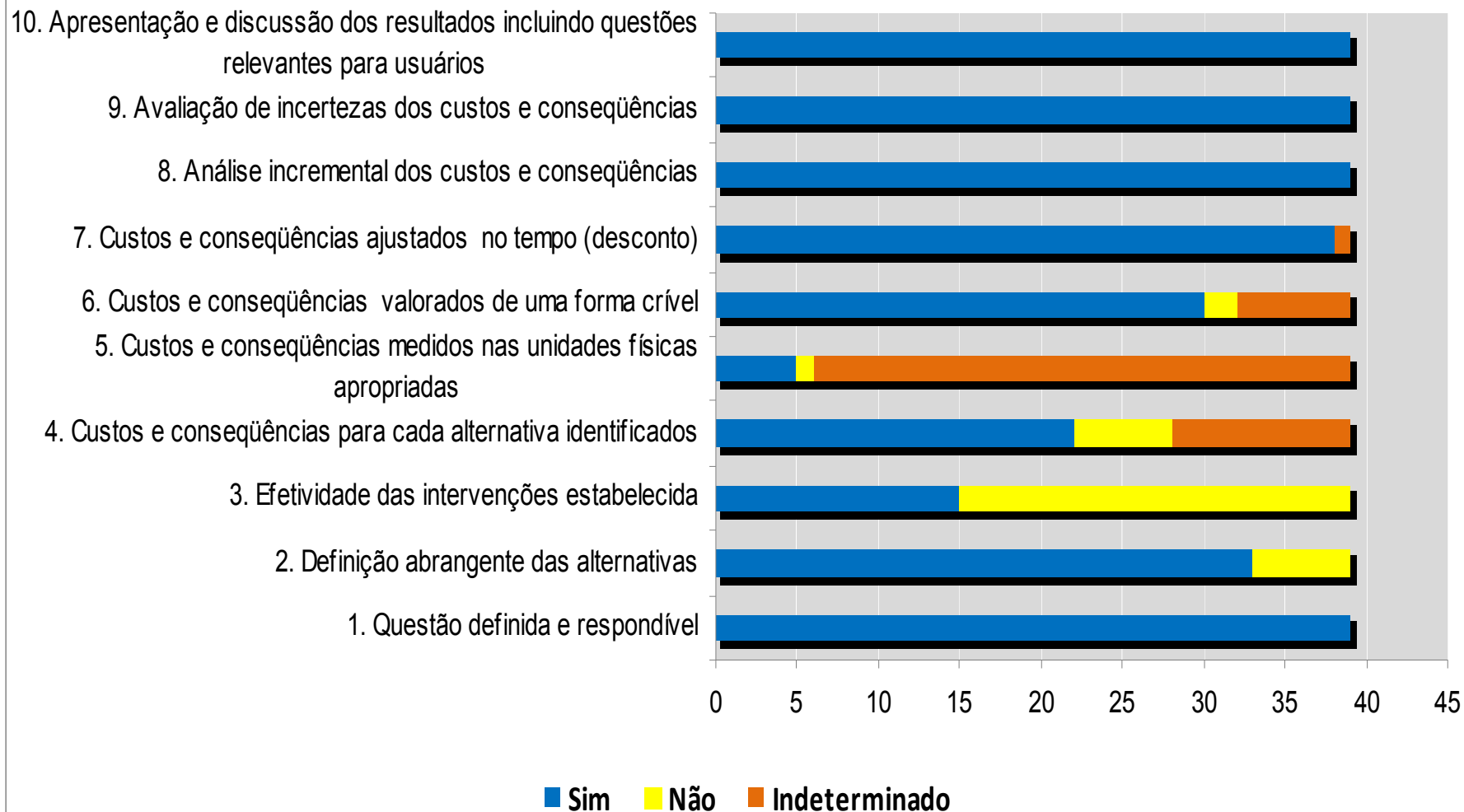
Itens de Qualidade

1. Existia uma questão definida e respondível? (comparação de alternativas; exame de custos e conseqüências, perspectiva de análise explicitada, contexto de decisão)
2. Foi feita uma definição abrangente das alternativas concorrentes?
3. Efetividade das intervenções foi bem estabelecida?
4. Custos e conseqüências relevantes para cada alternativa foram claramente identificados?
5. Custos e conseqüências foram medidos nas unidades físicas apropriadas?
6. Custos e conseqüências foram valorados de uma forma crível?
7. Custos e conseqüências foram ajustados para diferenças no tempo (desconto)?
8. Análise incremental dos custos e conseqüências foi realizada?
9. Houve avaliação de incertezas dos custos e conseqüências (análise de sensibilidade)?
10. Apresentação e discussão dos resultados incluiu questões relevantes para potenciais usuários?

Resultados



Qualidade metodológica dos estudos



Características gerais dos estudos (1)

- Distribuição Temporal → 69% em 2008/09
- Distribuição Espacial
 - 51 avaliações em 26 países
 - EUA → 17,6%
 - Países menos desenvolvidos → 27,5%
- Perspectiva → 76,4% – sistema de saúde
- População-alvo
 - 95% → 9-12 anos
 - Estratégia de resgate → 26%
 - Meninas e meninos → 15%

Características gerais dos estudos (2)

- **Vacinação**

- Tipo de vacina
 - 46% – Bivalente
 - 41% – Quadrivalente
- Eficácia da vacina → 87% – $\geq 90\%$
- Fração atribuível aos tipos vacinais → 43% sem informação; 60-77%
- Cobertura vacinal → 65-100%; 23% – 100%
- Duração da imunidade → 85% – vida toda
- Dose(s) de reforço → 54%
- Proteção cruzada → 18%

Características gerais dos estudos (3)

- **Comparador (Rastreio)**

- Tipo

- “Prática corrente” — 5%
 - Papanicolaou isolado ou combinado — 95%
 - 50% da pop com cada tipo de citologia — 5%

- Idade de início do rastreio

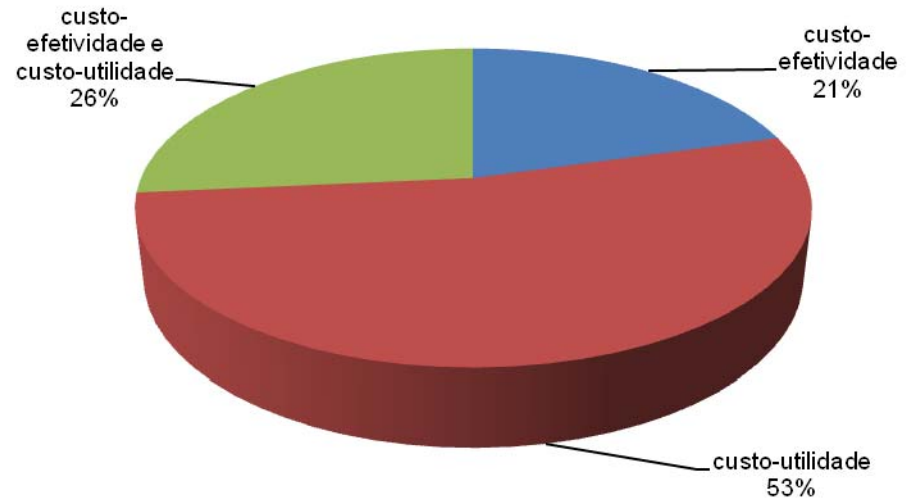
- Sem informação — 26%
 - 25-30 anos — 57%
 - <20 anos — 23%
 - Associado a testes HPV — início com 30-35 anos

- Intervalo de rastreio → 2-3anos — 62%

Características gerais dos estudos (4)

- **Aspectos Econômicos**

- Tipo de estudo



- Desconto

- 3 - 3,5% — 92%

- Taxas diferenciadas para benefício — 21%

- Limiar de custo/efetividade

- Sem informação — 22%

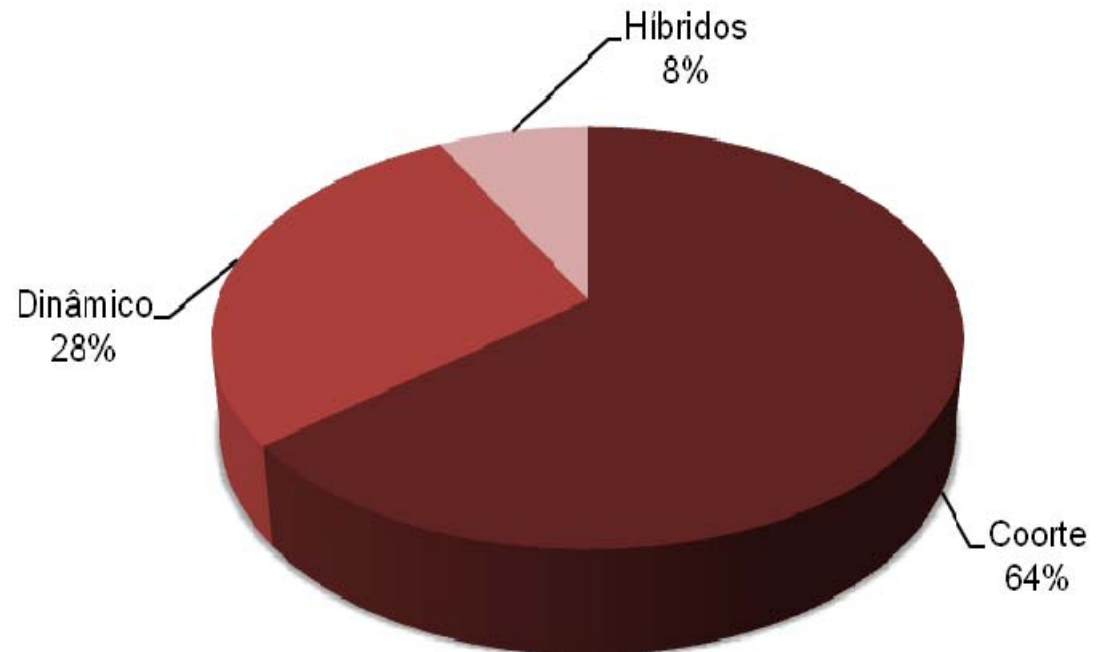
Variáveis Examinadas nas Análises de Sensibilidade

Variável	Nº	%
Custos da vacina (ou custo por mulher vacinada)	29	74,4
Eficácia da vacina	24	61,5
Duração da imunidade vacinal	24	61,5
Utilidades das lesões associadas ao HPV	22	56,4
Taxa de desconto	21	53,8
Cobertura vacinal	14	35,9
Custos do tratamento	13	33,3
Custos associados a realização de reforço vacinal	12	30,8
Sensibilidade dos testes de rastreio	10	25,6
Cobertura do rastreio	8	20,5
Frequência do rastreio	7	17,9
Idade da vacinação	7	17,9
Proteção cruzada contra subtipos não vacinais	6	15,4
Custos do rastreio	6	15,4
Fração atribuível do câncer associado aos vírus vacinais	5	12,8

Tipo de modelagem

- **Modelos**

- Markov
- Transmissão Dinâmica
- Híbridos



Estudos com modelos de Coorte

Estudo	País	Tipo de Estudo	Vacina				Rastreo		
			Tipo	Eficácia (%)	Cobertura (%)	Duração imunidade	Tipo	Idade Início	Intervalo
Kulasingam e Myers, 2003	EUA	ACE	BI	90	100	10	CC	18	1-5
Sanders e, Taira, 2003	EUA	ACU	Vacina fictícia*	75	NI	10	CC	16	2
Goldie et al, 2004	EUA	ACU	BI	90	100	VT	CC ou CL + DNA	25	3
Ginsberg et al, 2007	Israel	ACU	QUAD	94,3	95	VT	CC, DNA, VIA	20	1-5
Brisson et al, 2007	Canada	ACU	AMB	95	100	VT	CC	NI	NI
Kulasingam et al, 2007	Austrália	ACE, ACU	BI	100	80	VT	CC	18	2
Kulasingam, 2008	Reino Unido	ACE, ACU	QUAD	98	85	VT	CC	25-30	3-5
Suarez, 2008	CH,FIN, IRL, POL, TAI	ACE, ACU	BI	95	100	VT	CC	25-30	1-3
Rogoza, 2008	CAN, HOL, TAI, RU, EUA	ACE, ACU	BI	95	100	VT	CC	18-30	1-5
Bergeron, 2008	França	ACE, ACU	QUAD	100	80	VT	CC	25	3
Chesson, 2008	EUA	ACU	QUAD	100	70	VT	NI	NI	NI
Goldhaber-Fiebert, 2008	EUA	ACU	BI	100	100	VT	CC + DNA	25	5
Gutierrez-Delgado, 2008	México	ACE	BI	90	80	NI	CC+ DNA	25	3
Kim, 2008	Vietnam	ACE	BI	100	70	VT	CC, DNA	35	5
Szucs, 2008	Suíça	ACE, ACU	QUAD	95	80	VT	CC + DNA	18	2
Annemans, 2009	Bélgica	ACE, ACU	QUAD	100	80	VT	CC	25	3
Colantonio, 2009	ARG, BR, CHI, MEX, PER	ACU	BI	95	100	VT	CC	18-30	3
Coupe, 2009	Holanda	ACU	BI	95	85	VT	CC	30	5
de Kok, 2009	Holanda	ACU	BI	70	85	VT	CC	30	5
Mennini, 2009	Itália	ACE, ACU	QUAD	100	80	VT	CC + DNA-HPV	25	3
Oddsson, 2009	Islândia	ACU	BI	95	90	VT	CC	NI	NI
Reynales-Shigematsu, 2009	México	ACE	QUAD	95	100	VT	CC	25	3
Sinanovi, 2009	África do Sul	ACE, ACU	NI	90	80	VT	CC	30	10
Thiry, 2009	Bélgica	ACE, ACU	QUAD	60	84	VT	CC	25	3
Liu, 2010	Taiwan	ACE, ACU	QUAD	75	100	VT	CC	30	1

Estudos com modelos de Coorte

Estudo	País	Perspectiva	Desconto			Limiar	ICER	
			Custos	Benefícios	Moeda		\$/AVG	\$/QALY
Kulasingam 2003	EUA	SS	3	3	\$US 2000	50000/QALY	44,889	—
Sanders e Taira, 2003	EUA	SS	3	3	\$US 2001	NI	—	22,755
Goldie, 2004	EUA	SO	3	3	\$US 2002	NI	—	24.3
Ginsberg, 2007	Israel	SS	3	3	\$I 2007	27.956/QALY	—	81.404
Brisson, 2007	Canadá	SS	3	3	\$CAD 2005	40.000/QALY	—	BI - 31.060 QUAD - 20.512
Kulasingam, 2007	Austrália	SS	5	5	\$AUS2005	NI	51,103	18,735
Kulasingam, 2008	RU	SS	3,5	3,5	£2005	27.009/QALY	34,687	21,059
Suarez, 2008	CHI FIN IRL POL TAI	SS	3,5	3	CHI - \$US FIN - € IRL - € POL - Zloty TAI - NT\$	WHO	—	CHI - 19.685 FIN - 18.431 IRL - 24.799 POL - 66.687 TAI - 278.665
Rogoza, 2008	CAN HOL TAI RU EUA	CAN - SS HOL - SO TAI - SS RU - SS EUA - SO	3 - 4	1,5-3,5	CAN - \$CAN HOL - € TAI - NT\$ RU - £ EUA - US\$	CAN - 20.000–100.000/QALY HOL – 20.000/QALY TAI – 966.000/QALY RU – 20.000–30.000/QALY EUA – 50.000–100.000/QAL	CAN - 31.817 HOL - 22.672 Tai - 738.972 RU - 21.962 EUA - 11.156	CAN - 22.532 HOL - 18.472 TAI - 632.559 RU - 18.037 EUA - 7.828
Bergern, 2008	França	SS	3,5	1,5	2005	50.000/QALY	20,455	13,809
Goldhaber-Fiebert, 2008	EUA	SO	3	3	\$US 2004	50.000/QALY	—	4,100
Gutierrez-Delgado 2008	México	SS	3	3	PM 2006	263.064/QALY	—	16,678

Estudos com modelos de Coorte

Estudo	País	Perspectiva	Desconto		Moeda	Limiar	ICER	
			Custos	Benefícios			\$/AVG	\$/QALY
Kim, 2008(b)	Vietnam	SO	3	3	\$1 2000	6.000/QALY	140-1250	—
Szucs, 2008	Suíça	SS	3	1,5	CFH	50.000/QALY	40,008	26,005
Annemans, 2009	Bélgica	SS	3	1,5	2006	30-45.000/QALY	13,756	10,546
Colantonio, 2009	ARG BR CHI MEX PER	SS	3	3	\$US 2006	ARG - 16.416 BR -16.980 CH - 26.595 MEX - 24.156 PER - 9.864	—	ARG - 6.964 BRA - 10.181 CHI - 17.666 MEX - 10.134 PER - 4576
Coupe, 2009	Holanda	SS	4	1,5	2006	€20.000/QALY	—	19.429
de Kok, 2009	Holanda	SO	3	3	2008	€20.000/QALY	—	53.500
Mennini, 2009	Itália	SS	3	1,5	2008	NI	—	9,569
Oddsson, 2009	Islândia	SS	3	3	2006	NI	—	18,547
Reynales-Shigematsu, 2009	México	SS	3	3	\$US 2004	18.534/QALY	US\$ 68	—
Sinanovic, 2009	África do Sul	SS/SO	3	3	\$US 2007	17.172/QALY	SS - 4.495	SS - 1.460
Thiry, 2009	Bélgica	SS	3	1,5	2006	30-50000/QALY	—	14,382
Liu, 2010	Taiwan	SS	3	3	\$US 2009	17.082/QALY	—	13,674

Estudos com modelos dinâmicos de transmissão

Estudo	País	Tipo estudo	Vacina para HPV				Rastreio		
			Tipo	Eficácia (%)	Cobertura (%)	Duração da imunidade	Tipo	Idade Início	Intervalo
Taira, 2004	EUA	ACU	BI	90	70	10	CC	NI	2
Elbasha, 2007	EUA	ACU	QUAD	90	70	VT	CL	NI	NI
Insinga, 2007	México	ACU	QUAD	90	70	VT	CC	NI	NI
Goldie 2007	Brasil	ACE	BI	100	70	VT	CC, DNA-HPV	35	5
Dasbach, 2008(a)	Noruega	ACU	QUAD	100	90	VT	CC	25	3
Usher, 2008	Irlanda	ACE	BI	95,2	80	VT	Citologia*	25	3-5
Dasbach, 2008(b)	RU	ACU	QUAD	90	80	VT	CL	NI	NI
Dasbach, 2008(c)	Taiwan	ACU	QUAD	90	85	VT	CC	NI	NI
Diaz, 2008	Índia	ACE	BI	100	70	VT	CC, CL, DNA-HPV, VIA	30	5
Zechmeister, 2009	Áustria	ACE	BI	90	65	10	CC	30	1**
Olsen e Jepsen, 2010	Dinamarca	ACU	QUAD	100	70	VT	NI	23-59	3

Estudos com modelos dinâmicos de transmissão

Estudo	País	Perspectiva	Desconto		Moeda	Limiar	ICER	
			Custos	Benefícios			\$/AVG	\$/QALY
Taira, 2004	EUA	SS	NI	NI	\$US 2004	NI	—	14,583
Elbasha, 2007	EUA	SS	3	3	\$US 2005	NI	—	4,666
Insinga, 2007	México	SS	NI	NI	\$PM 2005	330.000/QALY	—	29.905 (2719 US\$)
Goldie, 2007	Brasil	SO	3	3	\$I 2000	22.824/QALY	—	200 (Vacina \$25) 9.600 (Vacina \$450)
Dasbach, 2008(a)	Noruega	SS	3,5	3,5	\$NOK 2005	500.000/QALY	—	48.001
Usher, 2008	Irlanda	SS	3,5	3,5	€2.005	NI	17.383	—
Dasbach, 2008(b)	R U	SS	3,5	3,5	£ 2006	NI	—	12-14 ANOS — £ 5882 12-17 ANOS — £ 5971 12-24 ANOS — £11.412
Dasbach, 2008(c)	Taiwan	SS	3	3	NTD 2006	512.000	—	Vacina aos 12 ANOS — 437.404 12 ANOS+CATCH UP — 410.477
Diaz, 2008	Índia	SO	3	3	\$I 2005	10.356/QALY	7.650 (vacina \$360)	—
Zechmeister, 2009	Áustria	SS	5	5	€2.007	NI	SS 64.000	—
		SO					SO 50.000	
Olsen e Jepsen, 2010	Dinamarca	SS	3	3	€2.007	NI	2.061	1.917

Estudos com modelos híbridos, características básicas e economia

Estudo	País	Tipo de Estudo	Vacina			Rastreio			
			Tipo	Eficácia (%)	Cobertura (%)	Duração da proteção	Tipo	Idade Início	Intervalo
Jit, 2008	Reino Unido	ACU	AMB	100	80	10 -VT	CC	20-25	3-5
Kim, 2008	EUA	ACU	AMB	100	75	VT	CC	20	1-5
Anonychuk, 2009	Canadá	ACU	BI	98	75	VT	CC	18	NI

Estudo	País	Perspectiva	Desconto			ICER		
			Custos	Benefícios	Moeda	Limiar	\$/AVG	\$/QALY
Jit, 2008	Reino Unido	SS	3,5	3,5	£ 2006	30.000/QALY	—	22.500
Kim, 2008	EUA	SO	3	3	\$US 2006	50.000/QALY	—	43.600
Anonychuk, 2009	Canadá	SS	3	3	\$CAD 2006	37000/QALY	—	26.947

Avaliações econômicas em países em desenvolvimento

Países	Nº Estudos
América Latina	
México	4
Chile	2
Brasil	2
Argentina	1
Peru	1
Subtotal	10
Demais Países em desenvolvimento	
Vietnam	1
África do Sul	1
Índia	1
Total	13

Razões de custo-efetividade incremental nos países em desenvolvimento

Moeda						
Estudo	ano de referência	Pais de estudo	Limiar Utilizado	PIB per capita	ICER‡	Situação da Intervenção
Suarez, 2008	USD 2006	Chile	WHO	9003,00	19.685/QALY	CE
Insinga, 2007	Pesos 2005	México	WHO	110000†	29.905/QALY	MCE
Gutierrez-Delgado, 2008	Pesos 2006	México	WHO	87688,00	85.061/QALY	MCE
Reynales-Shigematsu, 2009	USD 2004	México	WHO	6178,00	15.935/AVG	CE
	USD 2006	México	WHO	8052,00	10.134/QALY	CE
	USD 2006	Chile	WHO	8865,00	17.666/QALY	CE
	USD 2006	Peru	WHO	3288,00	4.576/QALY	CE
	USD 2006	Argentina	WHO	5472,00	5.964/QALY	CE
Colantonio, 2009	USD 2006	Brasil	WHO	5660,00	10.181/QALY	CE
Goldie, 2007	I\$ 2000	Brasil	WHO	7608,00	200-9600/AVG§	CE
Sinanovic, 2007	USD 2007	África do Sul	WHO	5724,00	1.978/QALY**	MCE
Kim, 2008	I\$ 2000	Vietnam	WHO	2000,00	2.180/AVG¶	CE
Diaz, 2008	I\$ 2005	Índia	WHO	3452,00	290/AVG*	MCE

Estudos envolvendo o Brasil

- GOLDIE et al, 2007
- ACE, perspectiva da sociedade, modelo dinâmico, considerando imunidade herdada, vacina bivalente, 9 anos, eficácia de 100% e cobertura de 70%, imunidade duradoura. Rastreamento - citologia convencional, aos 35, 40 e 45 anos. Descontos em 3%, custo por menina vacinada de I\$ 25. PIB/capita em I\$ 7.808,00
- ICER entre I\$ 200,00 e I\$ 9.600,00 (I\$ 25,00 e I\$ 450,00)
- Fator mais influente foi o custo da vacina
- COLANTONIO et al, 2009
- Perspectiva do sistema, modelo de coorte, imunidade cruzada, vacina bivalente. Custo por menina vacinada de USD\$ 210,00 com os custos do programa. Comparação - Papanicolaou a cada 3 anos a partir dos 18 anos de idade, cobertura de 50%. Desconto de 3%. PIB/capita em USD\$ 5.660,00
- ICER de USD\$ (2006) de \$10.181,00
- Com taxa de 5%, a intervenção deixava de ser custo-efetiva

Conclusões (1)

- Ferramenta em crescente utilização
- Resultados de ICER variados
- Impossibilidade de síntese numérica e comparação
- Variáveis presentes na modelagem
 - Epidemiológicas, rastreio, vacina e econômicas.
- Potencial de ↓ incidência de lesões pre-malignas e malignas
- Maioria dos estudos → adição da vacina é custo efetivo

Conclusões (2)

- Resultados expostos de forma ambígua
- Excessivo número de simulações concomitantes
- A revisão sistemática busca um estudo do método e não uma síntese de resultado
- Adequação entre modelo e o ambiente
- Maior inclusão de estudos
 - Número de estudos
 - Países não desenvolvidos
- Aponta lacunas de conhecimento
- Reforça a necessidade de realização de novo estudo local

Lacunas

- Comportamento clinico diferenciado com sub-tipo viral
- Reposição dos sub-tipos mais prevalentes após vacinação em massa
- Imunidade cruzada
- Duração da imunidade vacinal
- Custos e conseqüências relacionadas aos outros tipos de neoplasias HPV dependentes
- Adesão a praticas ao rastreio
- Qualidade de vida associada as lesões precursoras e as verrugas genitais

“Besides beneficial epidemiological impact, the vaccine could also be financially worthwhile.

The results suggest that it might be cost-effective to vaccinate HPV-naive girls, when immunity is lifelong (whether achieved by adding a booster) and the price of vaccination drops.

Decreasing screening frequency and delaying the onset increase cost-effectiveness but should be weighed out against the epidemiological impact.

Optimizing an organized national screening program remains the basic rule for the prevention of CC.

Vaccinating boys is not cost-effective, and whether this applies for catch-up vaccination depends on the different variables.”

- Obrigado