

#### Resumen

Ante la inminente introducción de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) y la vacuna contra el neumococo en el calendario nacional de inmunizaciones en Argentina, los autores proponen una reflexión sobre los principios que guían la incorporación de nuevos tratamientos (en este caso, vacunas) al abanico de prestaciones del sistema de salud argentino. Consecuentemente, detallan algunas de las barreras que dificultan habitualmente su introducción y la información crítica para la toma de decisiones.

#### Abstract

Facing the imminent introduction of human papillomavirus (HPV) and pneumococcal vaccines into the Argentinean national immunization schedule, the authors propose a reflection on the principles that guide the incorporation of new treatments (in this case vaccines) into the available health resources in this country. Consequently, some of the barriers which would usually hinder their implementation and critical information for decision-making are discussed.

**Palabras clave:** vacuna contra el virus del papiloma humano, vacuna anti neumocócica, evaluaciones económicas. **Key words:** human papillomavirus vaccine, pneumococcal vaccine, economic health technologies evaluation.

Ante el reciente cambio en el calendario de vacunación de Argentina, en el que se incorporaron las vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) y el neumococo nos pareció importante poder por un lado, resumir los principios que guían a los programas de inmunizaciones en nuestros países, y por el otro, repasar y señalar cuáles son las barreras y la información de utilidad a la hora de tomar decisiones tan importantes a nivel sanitario, que afectan a millones de niños a lo largo de los años, tanto con sus beneficios como con sus costos asociados.

Los **principios guía** de un programa de inmunización son<sup>1</sup>:

1. Aumentar el acceso y la equidad, en particular reducir la "Brecha de Disponibilidad" y el tiempo desde la investigación a la implementación. Además, es importante realizar esfuerzos para negociar precios accesibles.
2. Acelerar el control de algunas enfermedades a nivel regional.
3. Desarrollar infraestructura de Salud Pública.

Muchas enfermedades que pueden prevenirse gracias a las vacunas afectan desproporcionadamente a los más pobres, de manera que los programas de inmunización son una oportunidad para prevenir enfermedades en la población menos favorecida. Así, la introducción de vacunas puede contribuir a la reducción de inequidades en salud.

#### Barreras tradicionales y "no tanto"

En países en desarrollo se encuentran una serie de barreras que pueden dificultar la introducción de nuevas vacunas. En primer lugar están las barreras clásicas, como aquellas relacionadas con la calidad, seguridad, eficacia y efectividad de las vacunas. En segundo lugar, es necesario determinar si vale la pena introducir estas nuevas vacunas, para lo cual es necesario contar con estudios que determinen el valor relativo y costo efectividad de las nuevas intervenciones. Por último, se debe determinar si el país cuenta con la capacidad económica para financiar la nueva alternativa de inmunización (análisis de impacto presupuestal - AIP).

Por ejemplo, es indudable que la introducción de sistemas de "cuarta barrera" (aquellos que incorporan criterios de costo-efectividad y AIP a los clásicos tres -eficacia, seguridad, calidad) ha traído nuevos retos para la toma de decisiones<sup>2</sup>. Para que un nuevo agente sea cubierto, reembolsado o incorporado a una canasta de presentaciones, debe superar claramente los umbrales clínicos de seguridad, eficacia y calidad. Para super-

ar el cuarto umbral (costo-efectividad), el nuevo agente debe ofrecer un perfil económico que sea favorable comparado con otros tratamientos existentes. Finalmente, debe ser posible financiar el nuevo agente con los recursos disponibles. Usualmente, muchos agentes superan claramente los primeros cuatro umbrales, pero no logran superar el quinto.

#### La evaluación económica

Una evaluación económica evalúa, comparada con el tratamiento usual, cual es el incremento en los costos en relación al aumento de los beneficios de una nueva tecnología para una población de pacientes representativa con una condición definida. Usualmente, una nueva intervención puede ser costo-efectiva, pero también es necesario determinar si "el presupuesto alcanza"<sup>3</sup>.

El análisis de impacto presupuestal (AIP) estima el impacto de la inclusión de una nueva tecnología en un formulario o listado definido de prestaciones sobre el uso de servicios y costos en los primeros dos años (y años subsiguientes)<sup>4</sup>. El AIP no considera explícitamente los beneficios, excepto en función de los costos ahorrados, y tiene en cuenta la dinámica de captación y difusión de la nueva tecnología sanitaria, la magnitud y la extensión, y el momento en que la nueva tecnología va a impactar sobre el uso de servicios y los costos.

Los tomadores de decisiones pueden no considerar útil el análisis de costo efectividad, pues no proporciona información directa del impacto de una nueva intervención sobre el presupuesto destinado a la salud. Por lo tanto, es importante reconocer que los estudios de costo efectividad permiten determinar la eficiencia relativa de una intervención desde una perspectiva determinada, mientras el AIP permite determinar la capacidad de financiación de un programa y el impacto sobre el uso de servicios y el estado de salud desde una perspectiva como la del seguro nacional de salud.

El valor relativo de las vacunas depende de la carga de enfermedad, del costo de la vacuna, y de los recursos disponibles para introducirlas en los programas de inmunización. Dado que estos aspectos dependen de las circunstancias de cada jurisdicción, las decisiones también son locales y por lo tanto deben fundarse en una mayor evidencia disponible a nivel local<sup>1</sup>.

Las decisiones deben basarse en aspectos nacionales y virar de una toma de decisiones basada en evidencia internacional

\* Servicio de Medicina Familiar y comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires, e Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria federico.augustovski@hospitalitaliano.org.ar

a aquella basada en evidencia regional y nacional. El uso de la evidencia para apoyar las decisiones debe ser amplio, incluyendo herramientas como estudios de costo-efectividad o impacto financiero. Para ello, es fundamental contar con infraestructura para apoyar procesos de toma de decisiones a nivel nacional y un equipo técnico formado<sup>15</sup>.

### Información de utilidad

La información necesaria para tomar buenas decisiones es parte de un complejo paquete que complementa los datos científicos obtenidos de una exhaustiva revisión de la literatura. Tomando como ejemplo dos vacunas de reciente introducción en Argentina (Vacuna contra el virus del papiloma humano (HPV) y vacuna conjugada contra el neumococo)<sup>6,7</sup> desarrollaremos a continuación los distintos aspectos para una adecuada toma de decisiones en esta área. Utilizaremos como ejemplo datos provenientes de dos estudios recientes que evaluaron la costo-efectividad de estas vacunas en Argentina<sup>8,9</sup>.

#### 1) Datos sobre la carga de la enfermedad

Demostrar que una enfermedad que puede prevenirse con una vacuna es un problema relevante de salud pública es un paso fundamental en el desarrollo de la política. Si los datos de investigaciones y vigilancia epidemiológica están disponibles inmediatamente, la carga asociada a dicha enfermedad puede identificarse fácilmente y facilitar el proceso político de toma de decisiones. Tal fue el caso de la eliminación del sarampión al inicio de los 90. Por el contrario, cuando no se dispone de suficiente información, es más difícil estimar la carga de la enfermedad, y, tal como sucedió con el síndrome de rubeola congénita, el proceso político se puede ver entorpecido<sup>10</sup>. Esta situación ocurrió antes del lanzamiento de la iniciativa de eliminación del sarampión en 1994, cuando solo unos pocos países en la región habían introducido la vacuna en sus programas de inmunización.

Con respecto al cáncer de cuello uterino (CCU), fueron estimados anualmente para Argentina unas 1.818 muertes y 3.848 casos de cáncer cada 100.000 mujeres mayores de 12 años de edad<sup>6</sup>. Estos datos representan valores intermedios con respecto a otros países de Latino América, presentando Chile una menor tasa, Perú una cantidad similar y Brasil y México valores superiores. Por otro lado se estima que el 12% de los casos de cáncer de cuello uterino estarían asociados a aquellos serotipos de HPV que presentan relación con el mismo<sup>8</sup>.

En relación al neumococo, fueron estimados para Argentina 1.256 casos de neumonía, 50 casos de bacteremia/sepsis y 3.5 casos de meningitis y 15 muertes por año cada 100.000 niños menores de 5 años<sup>9</sup>.

#### 2) Características de la nueva vacuna y su impacto en la factibilidad del programa.

Antes de introducir una nueva vacuna es fundamental demostrar ciertas características esenciales como inmunogenicidad y eficacia, duración de la inmunización, interacción con otros antígenos, seguridad y perfil de eventos adversos, dosis y vía de administración, y condiciones de almacenamiento y termoestabilidad.

Con respecto a la vacuna de HPV, se estimó que la vacuna podría reducir en un 73% tanto los casos como las muertes asociadas al CCU. Para la realización de este cálculo se tiene en cuenta la eficacia de la vacuna contra aquellos serotipos asociados al CCU (95% de reducción) y la prevalencia de dichos serotipos en Argentina<sup>8</sup>.

Con respecto a la vacuna contra neumococo se estimó una eficacia de reducción del 30% en neumonía, 97% en enfermedad invasiva y un rango de entre 7 y 33% para la prevención de otitis dependiendo de la cantidad de serotipos cubiertos por la vacuna evaluada (10 o 13)<sup>9</sup>. En todos los casos el porcentaje de reducción se aplica a aquellos casos neumococo específicos.

En general ninguna de estas dos vacunas posee efectos adversos graves mas allá de en ocasiones fiebre, mareos, dolor local e irritabilidad<sup>11,12</sup>.

#### 3) Percepción general del riesgo

A medida que la incidencia de una enfermedad disminuye gracias a la vacunación, la población empieza a enfocarse más en los eventos adversos y efectos colaterales y menos en los beneficios en términos de protección contra la enfermedad. Se afirma que tal situación es una de las mayores amenazas contra el éxito de los programas de vacunación<sup>13</sup>.

En los casos analizados cabe mencionar que con respecto a la vacuna de HPV un posible efecto no deseado podría ser la disminución de la cobertura del rastreo mediante Papanicolaou, debido a que la vacuna no disminuye todos los casos de CCU, sino solo aquellos asociados a los serotipos oncogénicos cubiertos por la misma, por lo que una disminución de la percepción general del riesgo podría tener como efecto no deseado la disminución de los programas de rastreo.

#### 4) Disponibilidad de las vacunas

Antes de la creación del Fondo Rotatorio de la OPS para la Adquisición de Vacunas, los inventarios de vacunas fundamentales para proteger los niños contra enfermedades mortales se agotaban con frecuencia en algunos países. El Fondo estableció un mecanismo mediante el cual la oferta de las vacunas se estabilizó y se garantizó su disponibilidad para los países participantes del Fondo<sup>14</sup>.

Con respecto a estas nuevas vacunas, es de mencionar que el costo de las mismas es mucho mayor que el de las vacunas mas tradicionalmente incluidas en los calendarios, por lo que más allá de que como veremos mas adelante las mismas presentan un perfil de costo efectividad razonable, el costo de las mismas podría ser una barrera para su disponibilidad.

#### 5) Intervenciones y análisis económico

Existen diferentes herramientas disponibles para evaluar si las intervenciones en vacunas e inmunización están justificadas. Diversos estudios han demostrado, de manera consistente, que dichas intervenciones, en especial con las vacunas tradicionales, son una excelente inversión sanitaria.

El resultado último de una evaluación económica es la cantidad de pesos adicionales comparado contra no vacunar que uno debería invertir al incorporar la vacunación para obtener un año de vida ajustado por calidad (AVAC o QALY en inglés)<sup>15</sup>. Se propone como una regla general que si este valor es menor que 1 Producto Interno Bruto (PIB) per cápita la intervención es muy costo efectiva, y costo efectiva si el mismo es menor a 3

PBI per cápita<sup>16</sup>.

Con respecto a la vacuna de HPV en el estudio mencionado se obtuvo un valor de 5.964 dólares por QALY al compararla con la estrategia actual de rastreo de Papanicolaou<sup>8</sup>. Este valor es levemente superior a 1 PBI e inferior a 3 PBI per cápita al momento de realizado el análisis (5.472 dólares) considerándose la misma una alternativa costo efectiva para Argentina. Con respecto a la vacuna anti neumococo los valores fueron de 8.973 y 10.948 dólares por año de vida ajustado por discapacidad (DALY) para la vacuna de 10 y 13 serotipos respectivamente. En el momento de realizada la evaluación los autores reportan un PBI per cápita de 7.366 dólares, siendo por lo tanto ambas costo efectivas<sup>9</sup>.

#### 6) Compromiso político y apoyo

Es importante mencionar que tanto para las vacunas como para todas aquellas intervenciones que se realizan a nivel nacional el compromiso político es necesario para modificar las conductas previas y lograr un alto porcentaje de cobertura. Hay muchos aspectos logísticos a tener en cuenta al momento de incorporar nuevas vacunas al calendario nacional como ser la distribución, cadena de frío y almacenamiento entre otros.

#### 7) Alianzas con diversos sectores

La participación de la comunidad en asuntos relacionados con la infancia, particularmente líderes de opinión de la comunidad, es un factor esencial en el proceso. La introducción de la vacuna pentavalente en diversos países de América contó con este proceso. Por otro lado el apoyo de diferentes actores en la fase inicial de la introducción de los programas de vacunación ha demostrado su importancia en países de bajos recursos que con el paso del tiempo pueden asumir más responsabilidades.

Es de mencionar que existen iniciativas a nivel internacional que promueven la generación de esta información y su correcta utilización para la buena toma de decisiones en este ámbito.

PROVAC es una iniciativa de OPS<sup>17</sup> que comprende inicialmente un primer periodo de cinco años que finaliza en el 2012 que consiste en la generación de herramientas entre las que se

incluyen manuales y modelos que promuevan la realización de evaluaciones económicas en el ámbito de vacunas en la región, entre sus objetivos incluye:

1. Fortalecer la infraestructura para la toma de decisiones. Los países contarán con un concejo asesor de expertos nacionales en inmunización e introducción de vacunas.
2. Desarrollar herramientas para el análisis económico y entrenar expertos nacionales en metodologías para estimar la carga de la enfermedad, costos del programa y costo efectividad.
3. Recolectar datos, conducir análisis, y recolectar el marco de la evidencia. Los países no deben sentirse obligados a realizar todos los análisis para las vacunas, sino más bien seleccionar aquellos aspectos para los cuales la evidencia regional o sub-regional no es suficiente para apoyar las decisiones nacionales.
4. Abogar por decisiones basadas en la evidencia.
5. Planear de forma efectiva la introducción de alguna vacuna cuando la evidencia la sustenta.

La toma de decisiones sanitarias tanto en vacunas como en otros ámbitos de la salud es un proceso complejo en el cual influyen varios factores.

Un factor importante es contar con datos epidemiológicos y de costos a nivel local de buena calidad ya que estos son un insumo clave al momento de tomar decisiones.

El análisis económico, realizado a través de evaluaciones económicas y el análisis de impacto presupuestario, constituyen un grupo de herramientas útiles. La experiencia de la colaboración PROVAC en la región puede ser un ejemplo de utilidad en el ámbito de las vacunas.

Las vacunas tienen que competir con el resto de las tecnologías sanitarias por el escaso presupuesto disponible, por lo cual es importante abogar por un marco explícito y transparente para la toma de decisiones que permita maximizar los beneficios sanitarios mediante una correcta asignación de recursos.

Parte de los contenidos del presente editorial fueron modificados de una ponencia del Dr. Augustovski en el Congreso de ACOES (Asociación Colombiana de Economía de la Salud) realizada en 2010.

#### Referencias

1. Andrus JK, Fitzsimmons J (2005) Introduction of new and underutilized vaccines: sustaining access, disease control, and infrastructure development. *PLoS Med* 2: e286.
2. Taylor RS, Drummond MF, Salkeld G, Sullivan SD (2004) Inclusion of cost effectiveness in licensing requirements of new drugs: the fourth hurdle. *BMJ* 329: 972-975.
3. Michael F, Drummond, Mark J, Sculpher, George W, Torrance, Bernie J, O'Brien, Greg L, Stoddart. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. OUP Oxford; 3 edition (2 Jun 2005).
4. Mauskopf JA, Sullivan SD, Anemans L, Caro J, Mullins CD, et al. (2007) Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices—budget impact analysis. *Value Health* 10: 336-347.
5. Houweling H, Verweij M, Ruitenberg EJ (2010) Criteria for inclusion of vaccinations in public programmes. *Vaccine* 28: 2924-2931.
6. MINISTERIO DE SALUD CONFIRMO QUE EN OCTUBRE COMIENZA VACUNACIÓN CONTRA VPH. En: [http://www.msal.gov.ar/html/Site/noticias\\_plantilla.asp?id=2684](http://www.msal.gov.ar/html/Site/noticias_plantilla.asp?id=2684) Accedido el 23/08/2011.
7. LA VACUNA CONTRA EL NEUMOCOCO YA ES GRATUITA Y OBLIGATORIA. En: [http://www.msal.gov.ar/html/Site/noticias\\_plantilla.asp?id=2632](http://www.msal.gov.ar/html/Site/noticias_plantilla.asp?id=2632) Accedido el 23/08/2011.
8. Colantonio L, Gómez JA, Demartean N, Standaert B, Pichón-Rivière A, et al. (2009) Cost-effectiveness analysis of a cervical cancer vaccine in five Latin American countries. *Vaccine* 27: 5519-5529.
9. Uruña A, Pippo T, Betelu M, Virgilio F, Giglio N, et al. (2011) Cost-effectiveness analysis of the 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in Argentina. *Vaccine* 29: 4963-4972.
10. Pan American Health Organization. Enhancing evidence-based capacity to make informed policy decisions on the introduction of new vaccines in the Americas: PAHO's ProVac initiative. Available from: URL: [http://www.paho.org/English/AD/FCH/IM/Provacc\\_%C2%ADSummary.htm](http://www.paho.org/English/AD/FCH/IM/Provacc_%C2%ADSummary.htm).
11. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, et al. (2000) Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *The Pediatric infectious disease journal* 19: 187-195.
12. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, et al. (2009) Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 302: 750-757.
13. Kimmel SR, Burns IT, Wolfe RM, Zimmerman RK (2007) Addressing immunization barriers, benefits, and risks. *J Fam Pract* 56: S61-69.
14. DeRoek D, Bawazir SA, Carrasco P, Kaddar M, Brooks A, et al. (2006) Regional group purchasing of vaccines: review of the Pan American Health Organization EPI revolving fund and the Gulf Cooperation Council group purchasing program. *Int J Health Plann Manage* 21: 23-43.
15. Owens DK, Qaseem A, Chou R, Shekelle P (2011) High-value, cost-conscious health care: concepts for clinicians to evaluate the benefits, harms, and costs of medical interventions. *Ann Intern Med* 154: 174-180.
16. Waitzkin H (2003) Report of the WHO Commission on Macroeconomics and Health: a summary and critique. *Lancet* 361: 523-526.
17. Jauregui B, Sinha A, Clark AD, Bolanos BM, Resch S, et al. (2011) Strengthening the technical capacity at country-level to make informed policy decisions on new vaccine introduction: lessons learned by PAHO's ProVac Initiative. *Vaccine* 29: 1099-1106.