CRIBADO DE CÁNCER DE CÉRVIX UTERINO: NUEVA INFORMACIÓN APORTADA POR LAS AGENCIAS DE EVALUACIÓN



Red de programas de cribado de cáncer

Lanzarote 11-13 de mayo2016

Red de Programas de Cribado de Cáncer

Cribado actual y necesidad de seguir cribando a las mujeres en la etapa vacunal

: Tiempo transcurrido desde la última citología vaginal (mujeres de 15 y más años) por grupos de edad

Encuesta de salud 2012

	TOTAL	HACE 3 AÑOS O MENOS DE 3 AÑOS	HACE MÁS DE 3 AÑOS, PERO NO MÁS DE 5 AÑOS	HACE MÁS DE 5 AÑOS	NUNCA LE HAN HECHO UNA CITOLOGÍA VAGINAL
TOTAL	**100,00**	**56,64**	**7,09**	**8,66**	**27,61**
DE 15 A 24 AÑOS	100,0	34,6	2,1	0,3	63,0
DE 25 A 34 AÑOS	100,0	71,7	5,4	1,8	21,1
DE 35 A 44 AÑOS	100,0	74,6	7,5	4,0	13,9
DE 45 A 54 AÑOS	100,0	74,1	9,0	5,9	11,0
DE 55 A 64 AÑOS	100,0	61,4	9,0	12,0	17,6
DE 65 A 74 AÑOS	100,0	36,5	10,9	22,5	30,2
DE 75 A 84 AÑOS	100,0	12,2	6,3	23,9	57,6
DE 85 Y MÁS AÑOS	100,0	5,6	1,6	20,7	72,1

Variabilidad entre CCAA. Porcentaje de mujeres que nunca se han hecho una citología: 19,2%-57,8%. El porcentaje aumenta en clases sociales más desfavorecidas

30% de mujeres de 55-64 años con cribado inadecuado

37% de mujeres de 15-24 años cribadas de forma innecesaria.

- Coberturas de vacunación: 74% para 3 dosis en 2014 (variabilidad entre CCAA: 54-96%)
- Cobertura genotipos vacunales: 70% de los cánceres cervicales con las vacunas actuales. Vacunas nonavalentes?
- Eficacia de la vacuna y su duración
- 14 millones de mujeres entre los 24 y los 65 años de edad no han tenido acceso a la vacunación

INFORME OSTEBA: Preguntas de investigación

- *¿Cuál es el impacto en salud de implantar **un cribado poblacional** de cáncer de cérvix en un entorno en el que se aplica **habitualmente un cribado oportunista?***
- *¿Cuál es impacto en salud de implantar **una estrategia de cribado con determinación de ADN VPH como prueba primaria y triaje mediante citología** en las mujeres entre 35 y 65 años en un entorno en el que se realiza cribado mediante citología?".*

*¿Cuáles son los **aspectos organizativos relevantes** en la implementación de programas de cribado del cáncer de cérvix según las recomendaciones europeas?*

*¿ Qué recomendaciones se derivan de **la experiencia de otros países para la implementación de** un programa poblacional de cribado de cáncer de cérvix?*

- *¿Cuál es el **coste del cribado oportunista actual**?*

- *¿Cuál sería el **coste que supondría la implementación de las recomendaciones** europeas en el SNS?*

POBLACIONAL VS OPORTUNISTA

EFICACIA

Resultados en condiciones ideales

EFECTIVIDAD

Resultados en la práctica clínica

EFICIENCIA

Relación entre resultados y costes

IMPACTO PRESUPUESTARIO

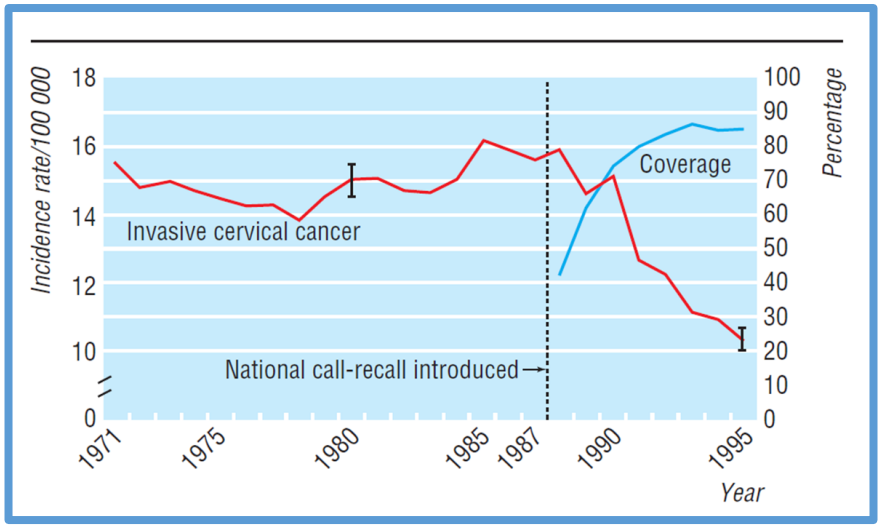
¿Tenemos suficiente presupuesto?

López de Argumedo González de Durana M, Bayón Yusta JC, Mateos del Pino M, Impacto de la implantación de un programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix, siguiendo las recomendaciones europeas (prueba/intervalo) en relación a la situación actual. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2015. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA**

Eficacia cribado oportunista vs poblacional

Quinn (1999): Análisis de tendencias (Nivel de evidencia: III)
Mujeres de 20 a 64 años de edad en Inglaterra
Periodo 1.988 (introducción paulatina del programa poblacional) – 1.994 (cobertura de 85%)

INCIDENCIA			MORTALIDAD		
1.971-mediados de los 80	Tras 5a del inicio	↓	1950-1987	Tras la implantación	↓
14-16x10^5	10x10^5	35%	11,2x10^5 6,1x10^5	1.997: 3,7x10^5 (descenso paulatino)	58%



Eficacia cribado oportunista vs poblacional

Peto 2004: Análisis de tendencia de la mortalidad antes de 1.988 (inicio del programa poblacional británico) para estimar la tendencia futura en ausencia de cribado. Nivel de Evidencia IV

A pesar de la existencia de cribado oportunista, la mortalidad por cáncer cervical en Inglaterra y Gales en mujeres menores de 35 años se multiplicó por 3 desde 1.967-1.987. Después de 1.988 se revertió esta tendencia

	Age 20–34 years			Age 35–49 years			Age 50–64 years			Age 65–84 years		
	Deaths	Observed rate	Fitted rate	Deaths	Observed rate	Fitted rate	Deaths	Observed rate	Fitted rate	Deaths	Observed rate	Fitted rate
Fitted model: age and birth cohort analysis of deaths from 1953 to 1987												
1953–57	385	1·68	1·63	2436	10·01	11·80	4692	22·12	22·32	4605	31·62	32·09
1958–62	269	1·23	1·14	2966	12·28	11·91	4523	20·14	20·09	4722	30·06	29·39
1963–67	163	0·73	0·90	2898	12·47	11·19	4481	19·28	19·04	4451	26·29	26·37
1968–72	204	0·84	0·95	2277	10·11	9·62	4570	20·14	19·25	4193	22·77	23·15
1973–77	318	1·25	1·26	1476	6·94	7·28	4396	19·59	19·35	4175	21·22	20·81
1978–82	524	1·98	1·80	1493	6·93	6·60	3566	16·52	17·39	4220	20·44	19·79
1983–87	605	2·20	2·26	1773	7·51	7·76	2916	13·90	14·32	3905	18·73	19·53
Observed rates since 1988, and projections based on trends up to 1987												
1988–92	516	1·77	2·07	1816	7·25	10·30	2067	10·33	11·43	3890	18·29	19·36
1993–97	410	1·42	2·27	1411	5·32	12·92	1495	7·30	11·29	2877	13·77	17·70
1998–02	278	1·03	2·36	1100	3·97	14·39	1262	5·57	14·07	2252	11·01	15·08

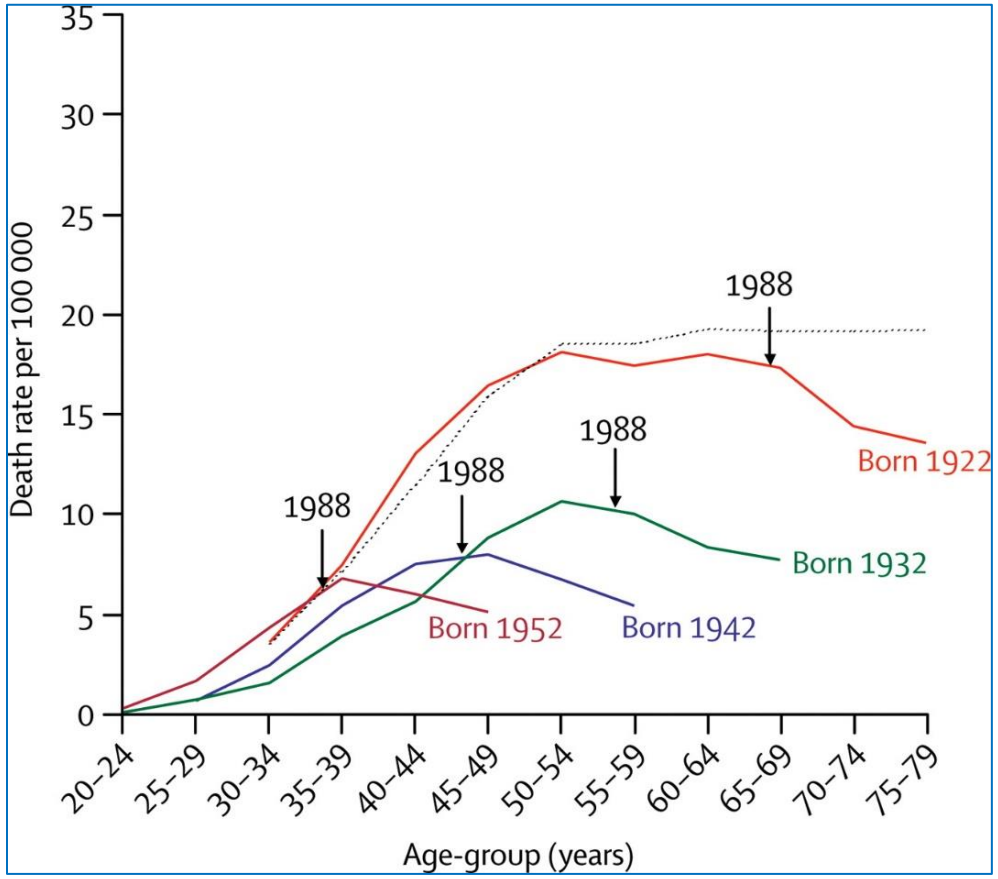
Fitted rates are based on unadjusted age and birth cohort analysis of observed rates from 1953 to 1987. Observed rates declined sharply after initiation of the national screening programme in 1988.

Eficacia cribado oportunista vs poblacional

Peto 2004

El 40% de mujeres menores de 40 años, habían participado en un programa oportunista antes de 1.988

La disminución estimada de la mortalidad por la implantación de un programa poblacional: 30%



(England and Wales, 1953–2002)



Eficacia cribado oportunista vs poblacional

Taylor 2006: análisis de tendencias de incidencia y de mortalidad (1972-2001): Nivel de evidencia IV
Nueva Gales del Sur (Australia)

Inicio de programa organizado en 1992: Disminución de incidencia del 35% a los 9 años
Disminución de mortalidad del 20% a los 6 años

Ronco 2005: Estudio de cohortes (Turin). Nivel de evidencia II
Inicio programa organizado en 1.992. Cruce de registro de cáncer con registros de cribado.
Participación antes del inicio del programa: 40% (oportunista)
Activation del programa poblacional progresiva: 78% de mujeres invitadas en 1996 y 95% en 1.998 (fin del seguimiento): participación del 74% (oportunista más organizado)

Riesgo de padecer cáncer de cérvix en mujeres invitadas respecto a no invitadas RR 0,81 (0,59-1,09)

Riesgo en mujeres que participan en el programa poblacional respecto a las que no participan: RR 0,25 (0,13-0,50)

Eficacia cribado oportunista vs poblacional

Simonella 2013: Impacto de la implantación de programas oportunistas y organizados. Nivel de evidencia IV
Periodo: cambio en tasas de incidencia y mortalidad. Programa oportunista desde 1973-1977 al 1983-1987 y para el programa organizado desde el 1993-1997 al 2003-2007.

	CRIBADO OPORTUNISTA			CRIBADO POBLACIONAL	
	Mortalidad			Mortalidad	Incidencia
	Global	20-49 años	50-69 años	Similar en todos los grupos de edad	
Australia	↓ 24% SRR 0,76 (0,71-0,83)	↔ SRR 1,03 (0,89-1,18)	↓ 34% SRR 0,66 (0,60-0,72)	↓ 44% SRR 0,56 (0,51-0,62)	↓ 36% SRR 0,64 (0,61-0,72)
Nueva Zelanda	↔ SRR 0,95 (0,82-1,11)	↑ 35% SRR 1,35 (1.07-1,70	↓ 28% SRR 0,72 (0,59-0,87)	↓ 47% SRR 0,53 (0,44-0,63)	↓ 38% SRR 0,62 (0,56-0,69)
Inglaterra y Gales	↓ 10% SRR 0,90 0,82-1,11)	↑ 20% SRR 1,22 (1,15-1,30)	↓ 25% SRR 0,75 (0,72-0,78)	↓ 39% SRR 0,61 (0,58-0,66)	↓ 19% SRR 0,81 (0,78-0,83)

Eficacia cribado oportunista vs poblacional **CONCLUSIONES**

- Los diseños de los estudios son básicamente de cohortes o de series temporales: evidencia baja. Sin embargo son los más factibles para analizar la situación antes y después de la implantación de un programa de cribado: **la evidencia se considera válida y fiable**

- Tanto el programa oportunista como el poblacional tienen efectos beneficiosos sobre la incidencia y mortalidad por cáncer cervical.

- La implantación de un programa poblacional en un contexto de cribado oportunista **cambia de forma significativa la tendencia de las tasas de incidencia y mortalidad**

- Los programas poblacionales consiguen un **uso más eficiente de los recursos y una mayor equidad**

- **Disminuyen la incidencia y mortalidad en todos los grupos de edad.**

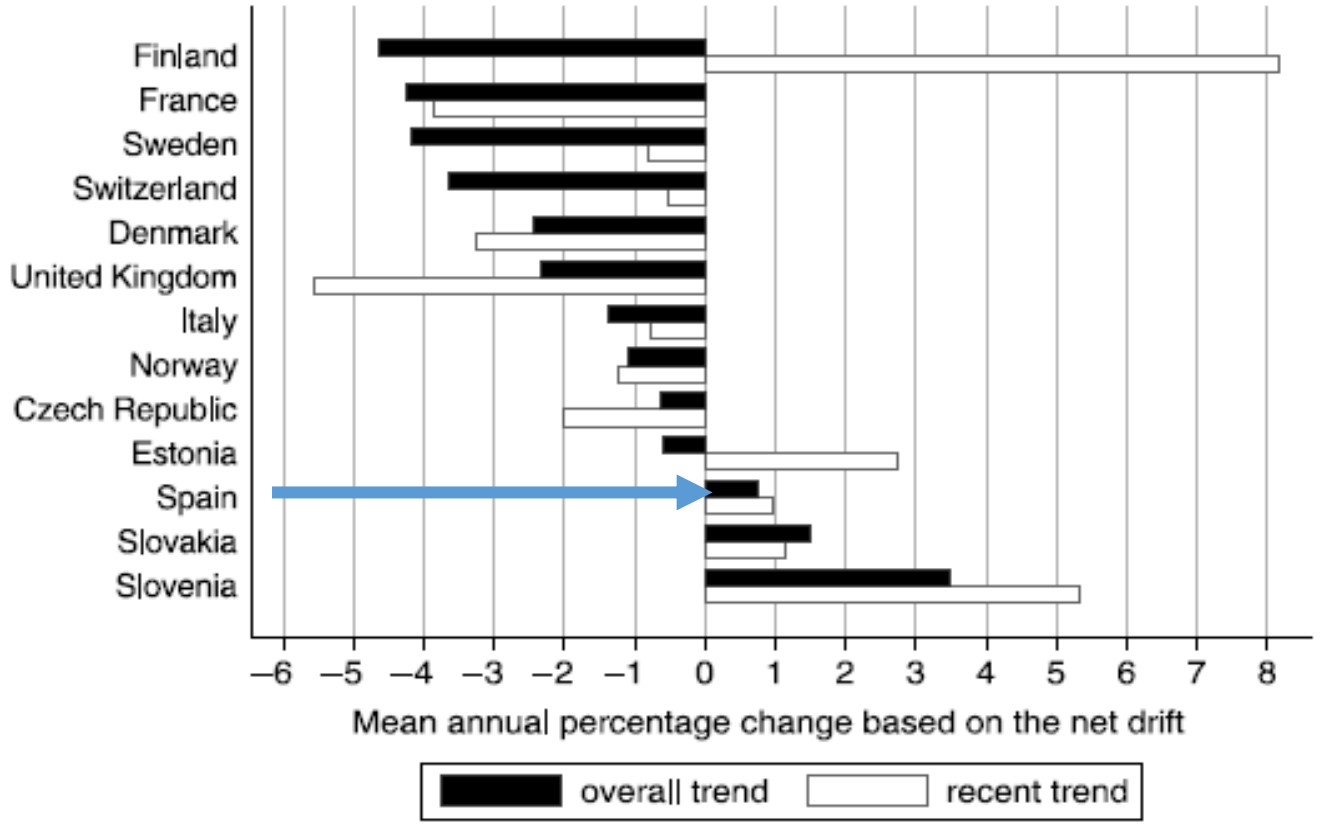
- La tasa de incidencia anual en España ($7,8 \times 10^5$) es de más del doble que la de Suiza ($3,6 \times 10^5$) y mucho más altas que la de Finlandia ($4,3 \times 10^5$) lo que **refleja la efectividad limitada de las políticas de prevención vigentes**

Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention

Trends in Cervical Squamous Cell Carcinoma Incidence in 13 European Countries: Changing Risk and the Effects of Screening

Freddie Bray, Anja H. Loos, Peter McCarron, et al.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:677-686. Published online March 14, 2005.



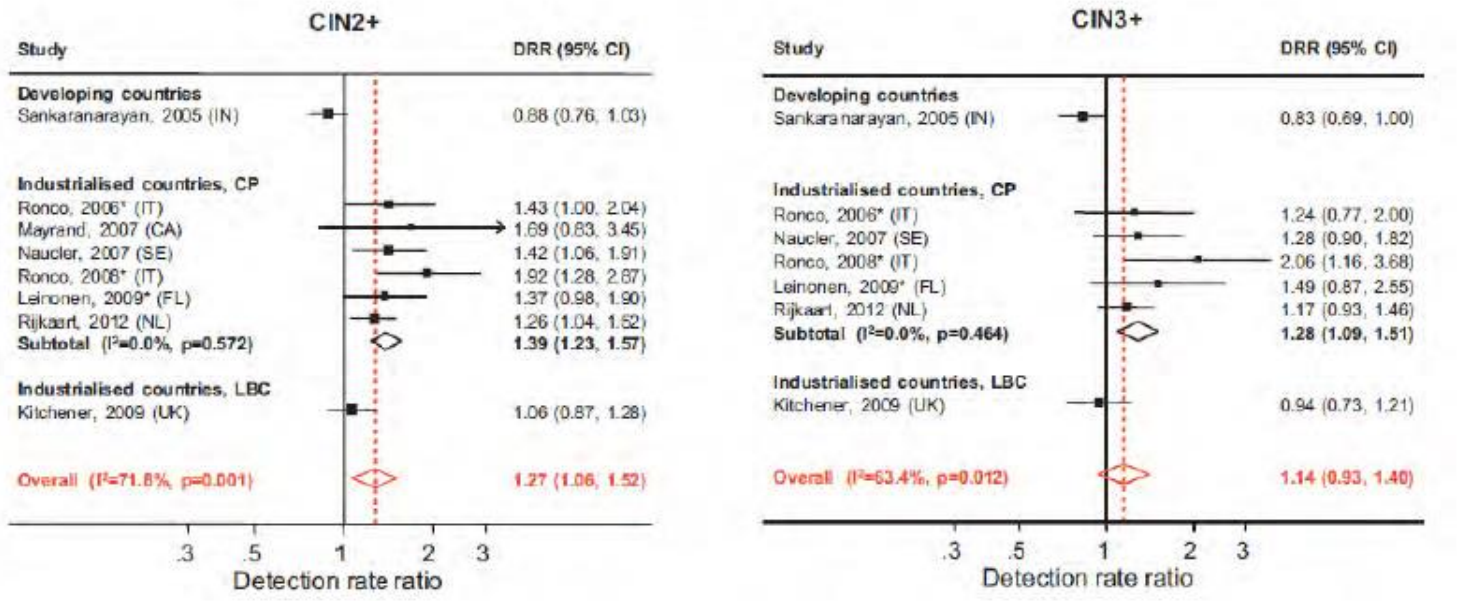
Regular trend over the whole study period and in the last two periods: cervical SCC incidence in 13 European countries for women ages 30-64, sorted by magnitude of overall trend, expressed as the mean annual percentage change.

DETERMINACIÓN DE ADN DEL VPH COMO PRUEBA PRIMARIA Y TRIAJE MEDIANTE CITOLOGÍA ENTRE 35 Y 65 AÑOS

López de Argumedo González de Durana M, Bayón Yusta JC, Mateos del Pino M, Impacto de la implantación de un programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix, siguiendo las recomendaciones europeas (prueba/intervalo) en relación a la situación actual. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2015. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA**

Guías europeas: Tasa de detección relativa de CIN2+ y CIN3+ de la detección de VPHar vs citología

Figure 1.1. Meta-analysis of randomized trial results for detection of CIN2+, and CIN3+.
Relative detection rate of CIN2+ (left) and CIN3+ (right) identified by hrHPV testing versus cytology. Studies are grouped by type of cytology used in the control group (conventional [CP] or liquid-based cytology [LBC]), and by industrialized versus developing countries.



*Restricted to women older than 35 years. p = test for inter-study heterogeneity; I^2 = the percentage of total variation across studies due to heterogeneity.
CI, confidence interval; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; DRR, detection rate ratio
CA, Canada; FL, Finland; IT, Italy; NL, Netherlands; SE, Sweden; UK, United Kingdom

Source: (Arbyn et al. 2013)

CIN 2+

Mayor sensibilidad del VPHar en países industrializados. Tasa de detección relativa: 1,39 (1,23-1,57)

Resultados significativos: global y en 3 de los 6 estudios en los que se utiliza PAP

El estudio que utiliza CBL presenta una menor sensibilidad achacable a sobrediagnóstico de lesiones detectadas por la CBL

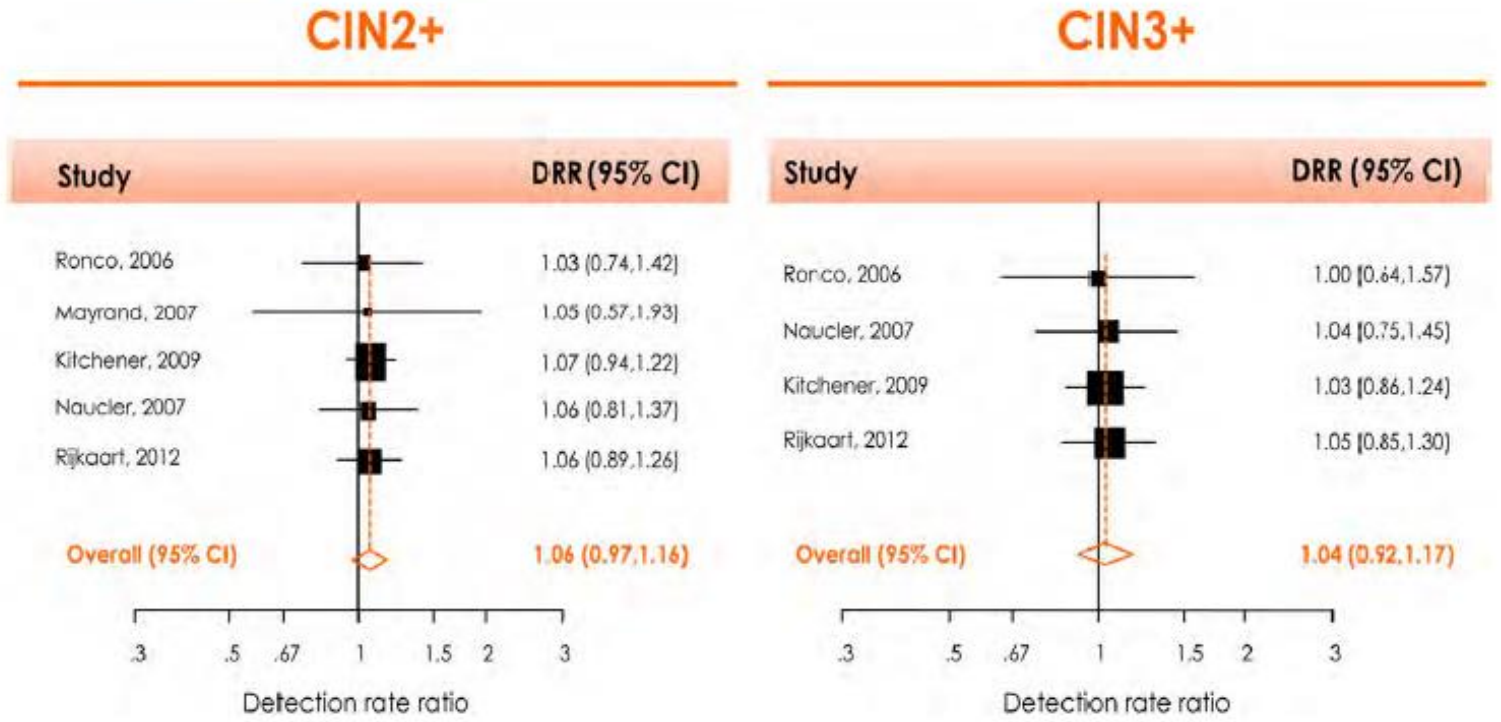
CIN3+

Mayor sensibilidad del VPHar en países industrializados. Tasa de detección relativa: 1,28 (1,09-1,51)

Resultados significativos: global y en 1 de los 5 estudios en los que se utiliza PAP

Guía europeas: Tasa de detección relativa de CIN2+ y CIN3+ de la detección de VPHar +citología (Co-test) vs solo VPHar en cribado primario

Figure 1.2. Relative sensitivity of HPV primary testing in combination with cytology versus HPV primary testing alone.
Relative detection rate of CIN2+ (left) and CIN3+ (right) observed in the second screening round among women who were HPV negative versus cytology negative at enrolment.



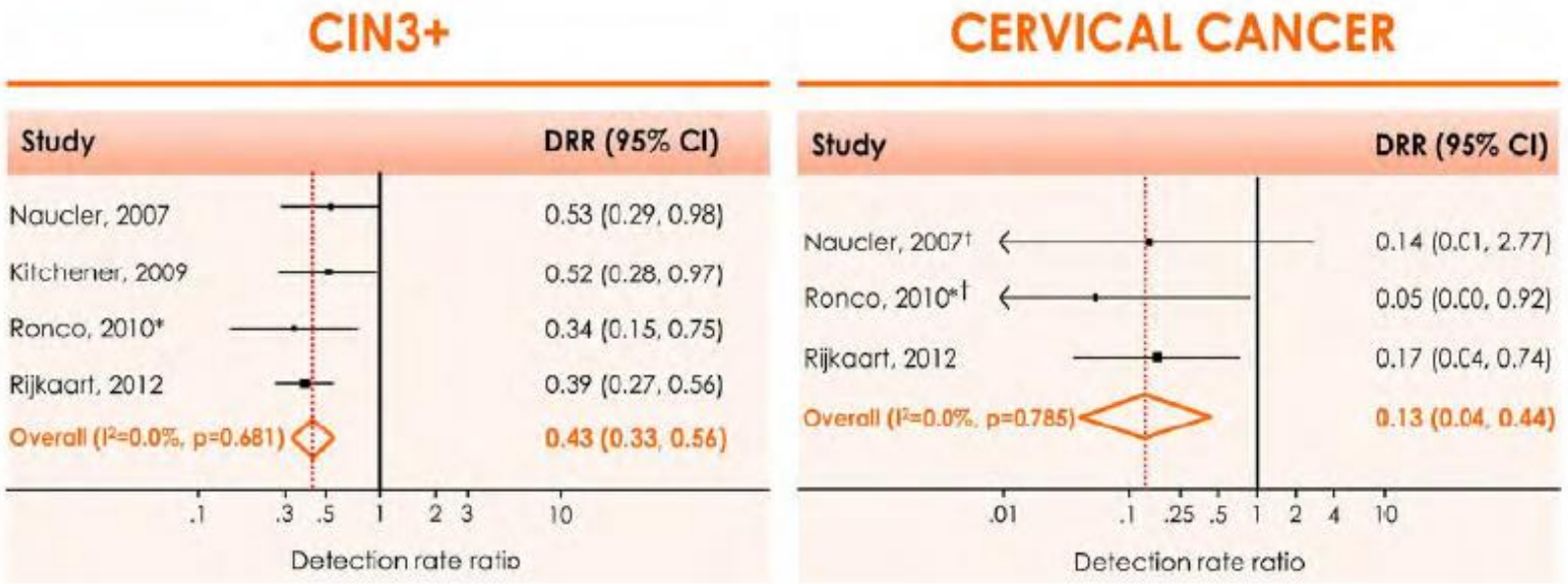
CI, confidence interval; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; DRR, detection rate ratio.

Source: (Arbyn et al. 2012)

Aumento de sensibilidad menor y no significativo tanto para la detección de CIN2+ y CIN3+
Tasas de detección relativa:
CIN 2+: 1,06 (0,97-1,16)
CIN 3+: 1,04(0,92-1,17)

Guías europeas: Tasa de detección relativa de CIN3+ y de cáncer cervical de la detección de VPHar vs citología en cribado primario
Resultados longitudinales 2ª Ronda de screening

Figure 1.3. Meta-analysis of the main outcomes from randomized trials comparing HPV and cytology primary cervical cancer screening. Relative detection rate of CIN3+ (left) and cervical cancer (right) observed in the second screening round among women who were HPV-negative versus cytology-negative at enrolment.



*Restricted to women older than 35 years. †continuity correction (+.5 in each cell because of zero cancer cases among HPV-negative women).

CIN, cervical intraepithelial neoplasia; CI, confidence interval; DRR, detection rate ratio;

I^2 = percentage of total variation across studies due to heterogeneity; p = test for inter-study heterogeneity

Source: (Arbyn et al. 2012)

CIN 3+:
Reducción consistente en la incidencia en mujeres con cribado primario con VPHar:
Tasa de detección relativa: 0,43(0,33-0,56)
Resultados significativos de forma global y en los 4 estudios

Cáncer cervical:
Reducción consistente en la incidencia en mujeres con cribado primario con VPHar:
Tasa de detección relativa: 0,13(0,04-0,44)
En ensayo italiano: 0 cánceres en segunda ronda en mujeres con cribado primario mediante VPHar vs 9 cánceres en las mujeres con cribado primario mediante citología

La reducción en la ronda 2 significa una mayor protección de la ronda 1

Guías europeas: Conclusiones

Ventajas del cribado primario con VPHar respecto a la citología

- Mayor sensibilidad
- Mayor protección contra el cáncer cervical y reducción de carga de CIN2 y CIN 3

Daños potenciales:

- Aumento de test positivos
- Aumento de colposcopias y biopsias
- Sobrediagnostico de lesiones CIN2 no progresivas

Estos daños potenciales pueden evitarse utilizando protocolos adecuados de cribado:

- Utilizando la detección de VPHar en mujeres de 35 o más años de edad
- Utilizando triaje con citología:
  - el VPP de la derivación a colposcopia es similar en ambas estrategias
  - La tasa de derivación a colposcopia decrece tras la primera ronda de cribado
  - La tasa de biopsias es similar

Con cribado primario con VPHar se pueden obtener mayores beneficios que con la citología siempre que se adopten procedimientos y protocolos efectivos para maximizar el impacto y minimizar los posibles daños

Estudios aportados por OSTEBA

	Leinonen 2012	Ogilvie 2012
	Calidad de la evidencia: Media	**Calidad de la evidencia: Media**
País	Finlandia	British Columbia (Canadá)
Población diana	Mujeres de 30-60 años. En algunos municipios 25-65. Grupo VPH: 101.678 Grupo Citología: 101.747	Mujeres de 25-65 años Grupo VPH: 12.494 Grupo Citología: 6.154
Prueba VPH	Test DNA HPV (Hybrid Capture 2, Qiagen)	Test hrHPV (Hybrid Capture 2, Qiagen)
Citología	Citología convencional PAP	Citología de base líquida
Si VPH negativo	No se realiza citología	No especifica pero parece que no se realiza citología
Si VPH positivo	Se realiza citología	Se realiza citología
Derivación a colposcopia cuando	Citología Papanicolau clases III-V o Bethesda ≥LSIL	Citología Bethesda ≥ LSIL o ASC-US
Cribado intensificado cuando	Citología Papanicolau clase II o Bethesda ASC-US	hrHPV positivo y citología negativa
Cribado intensificado a los	12-24 meses	12 meses
Diseño	Simple ciego	Doble ciego
Seguimiento	5 años	4 años en grupo VPH 2 años en el grupo control

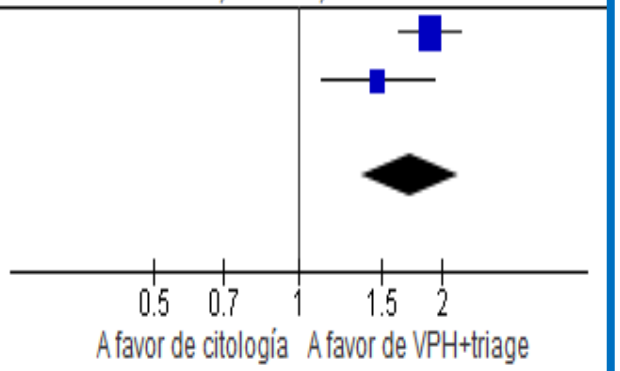
Tasa de detección relativa de CIN2+ y CIN3+ de la detección de VPHar vs citología

CIN 2+

Study or Subgroup	VPH+triage Events	Total	Citología Events	Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
Leinonen 2012	509	66410	267	65784	61.2%	1.89 [1.63, 2.19]
Ogilvie 2012	201	12472	67	6115	38.8%	1.47 [1.12, 1.94]
Total (95% CI)		**78882**		**71899**	**100.0%**	**1.71 [1.35, 2.18]**
Total events	710		334			

Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 2.46, df = 1 (P = 0.12); I² = 59%

Test for overall effect: Z = 4.42 (P < 0.00001)

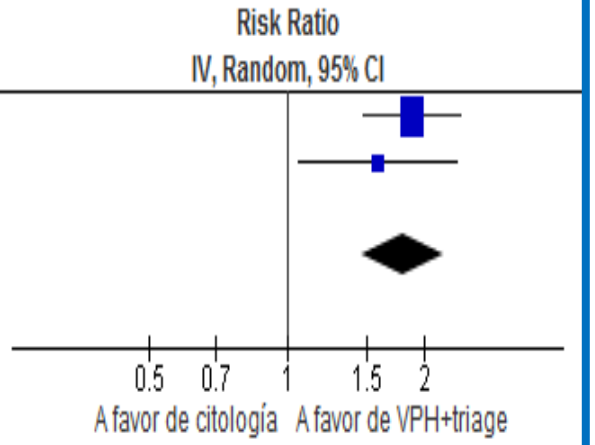


CIN 3+

Study or Subgroup	HPV Events	Total	Citología Events	Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
Leinonen 2012	184	66410	97	65784	72.8%	1.88 [1.47, 2.40]
Ogilvie 2012	100	12472	31	6115	27.2%	1.58 [1.06, 2.36]
Total (95% CI)		**78882**		**71899**	**100.0%**	**1.79 [1.45, 2.21]**
Total events	284		128			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.51, df = 1 (P = 0.47); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 5.46 (P < 0.00001)



CIN 2+

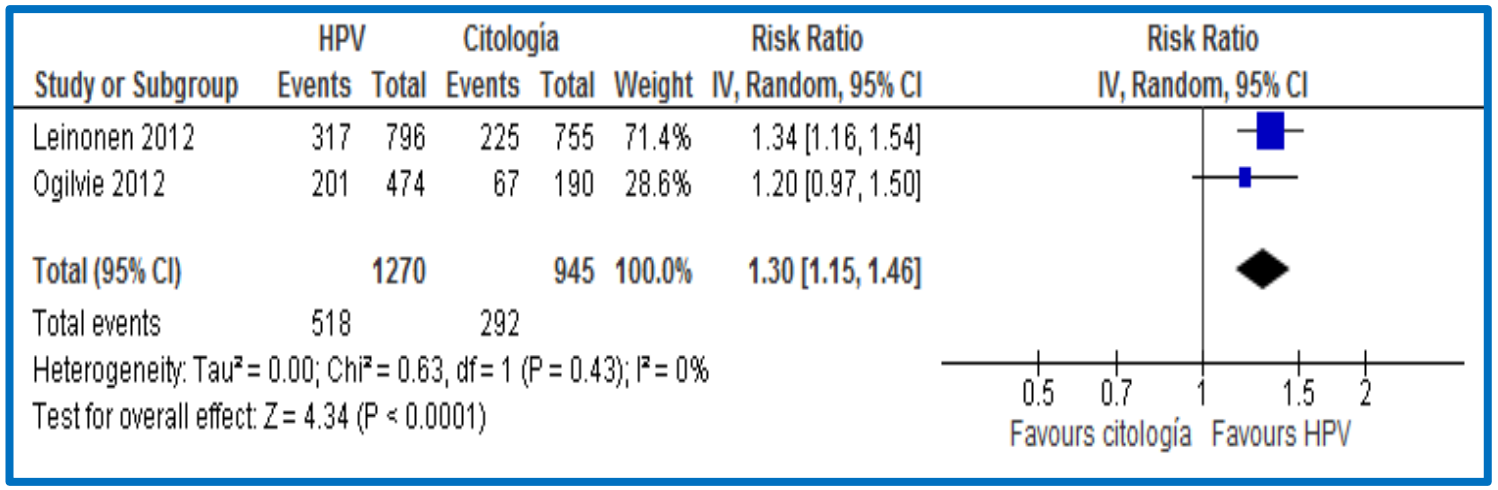
Mayor sensibilidad del VPHar.
Tasa de detección relativa: 1,71 (1,35-2,18)
Resultados significativos: global y en los dos estudios

CIN3+

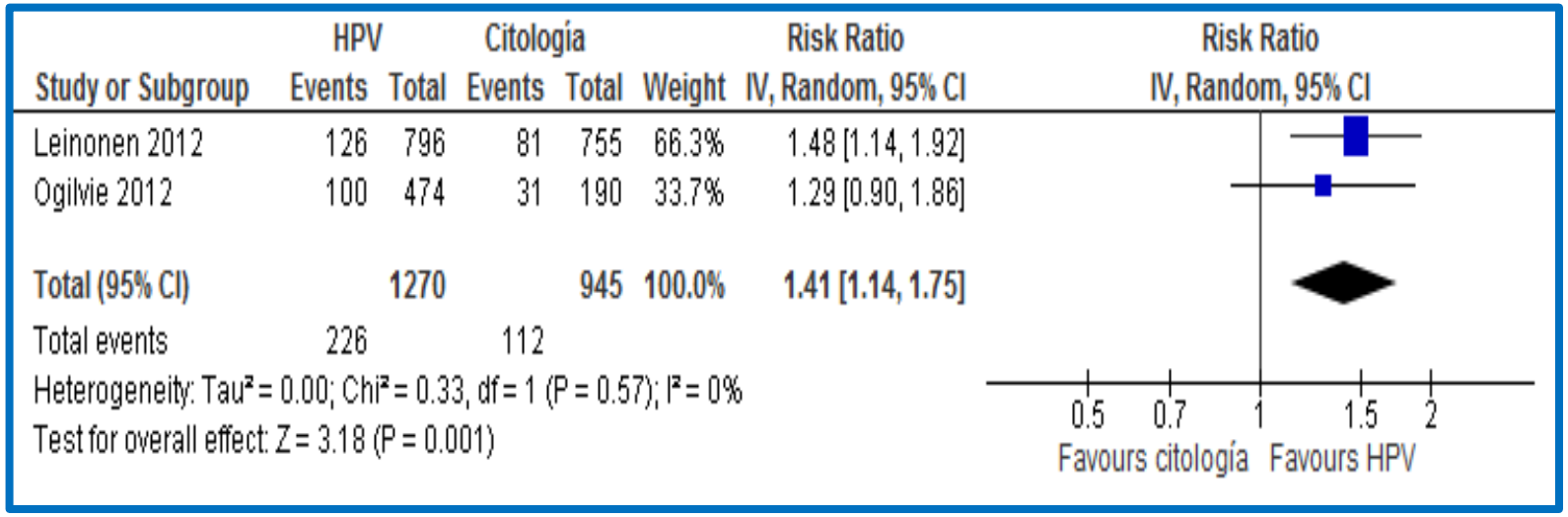
Mayor sensibilidad del VPHar industrializados. Tasa de detección relativa: 1,79 (1,45-2,21)
Resultados significativos: global y en los dos estudios

VPP relativo para CIN2+ y CIN3+ de la detección de VPHar vs citología

CIN2+



CIN3+



Mayor VPP del cribado primario mediante VPH tanto para CIN 2+ :
RR: 1,30 (1,15-1,46)
como para CIN 3+:
RR: 1,41 (1,14-1,75)

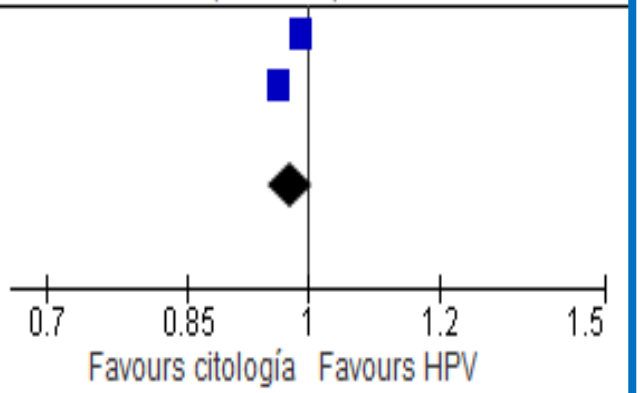
Especificidad relativa para CIN2+ y CIN3+ de la detección de VPHar vs citología

CIN2+

Study or Subgroup	HPV Events	HPV Total	Citología Events	Citología Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
Leinonen 2012	61165	65901	61274	65517	50.4%	0.99 [0.99, 1.00]
Ogilvie 2012	11463	12271	5877	6048	49.6%	0.96 [0.96, 0.97]
Total (95% CI)		**78172**		**71565**	**100.0%**	**0.98 [0.95, 1.01]**
Total events	72628		67151			

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 79.13$, df = 1 ($P < 0.00001$); $I^2 = 99\%$

Test for overall effect: $Z = 1.47$ ($P = 0.14$)

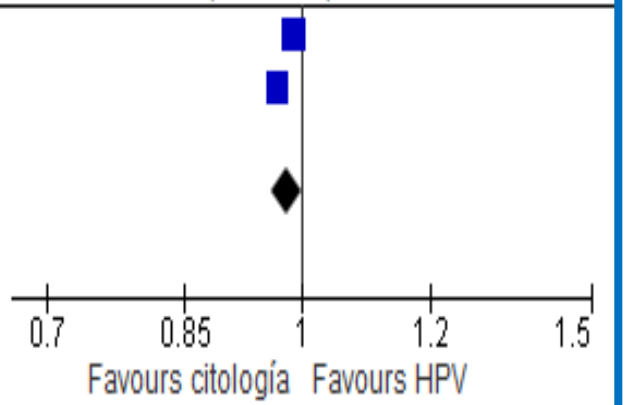


CIN3+

Study or Subgroup	HPV Events	HPV Total	Citología Events	Citología Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
Leinonen 2012	61165	66226	61274	65687	50.8%	0.99 [0.99, 0.99]
Ogilvie 2012	11636	12372	5908	6084	49.2%	0.97 [0.96, 0.97]
Total (95% CI)		**78598**		**71771**	**100.0%**	**0.98 [0.96, 1.00]**
Total events	72801		67182			

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 39.26$, df = 1 ($P < 0.00001$); $I^2 = 97\%$

Test for overall effect: $Z = 1.89$ ($P = 0.06$)



Diferencias no significativas para CIN 2+ y para CIN3+

Limitaciones

- Se incluyen también mujeres de menor edad (entre 25 y 34)
- No se ha evaluado impacto sobre mortalidad o la calidad de vida
- En el estudio de Leinonen a un 6,48% de las mujeres del brazo de VPHar se les realizó citología y a un 0,06% del brazo de citología se les realizó VPHar (análisis por intención de tratar lo que preserva la homogeneidad de los grupos)
- Calidad de los ensayos: media

Conclusiones

La prueba de VPHar como prueba primaria con citología de triaje en las mujeres de 35 a 5 años aporta:

- Tasa de detección relativa significativamente superior para CIN2+ y CIN 3+
- Especificidad relativa no estadísticamente diferente
- VPP superior para CIN2+ y CIN 3+

Coste del cribado oportunista actual Coste que supondría la implementación de las recomendaciones europeas en el SNS

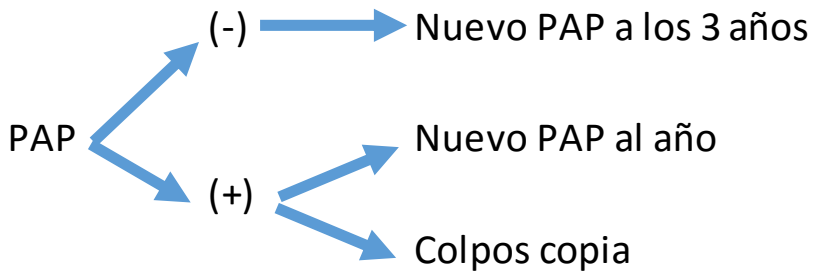
López de Argumedo González de Durana M, Bayón Yusta JC, Mateos del Pino M, Impacto de la implantación de un programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix, siguiendo las recomendaciones europeas (prueba/intervalo) en relación a la situación actual. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2015. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA**

Metodología estudio de costes

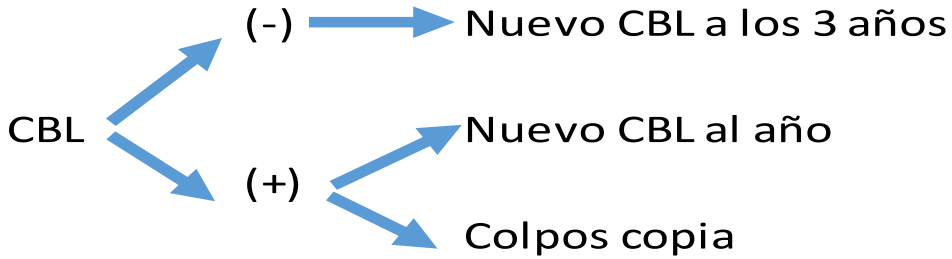
Perspectiva: Financiador: Solo costes directos sanitarios actualizados a euros del 2014

Algoritmos:

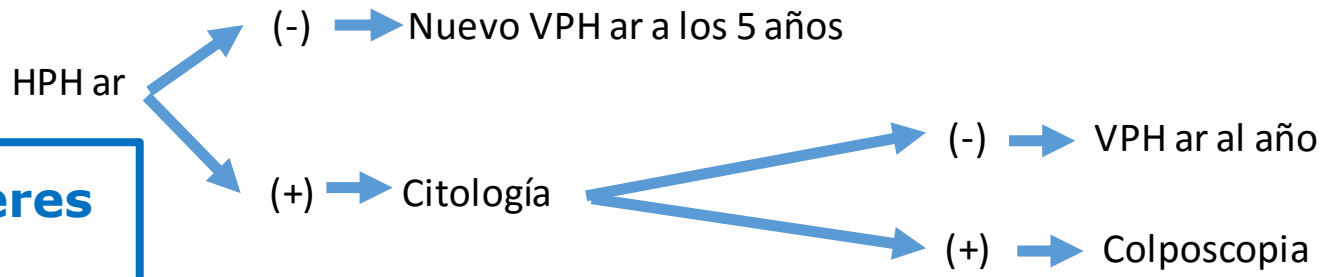
PROGRAMA OPORTUNISTA: de 25 a 65 años



PROGRAMA POBLACIONAL: 25 a 34 años



PROGRAMA POBLACIONAL: 35 a 65 años



125.000 mujeres invitadas, 100.000 mujeres cribadas (80% responde a la invitación).

Costes contabilizados y fuente



Programa oportunista

- Toma de muestra en consulta de atención primaria:
  - Coste de personal:
    - Tiempos: CBL: Kitchener 2009. PAP: Moss 2004
    - Coste/minuto matrona: RRHH Osakidetza (salario + SS)
  - Materiales: Espátula de Ayre, Porta, Cepillo Cytobrus Ronco 2012

- Lectura citológica: Contabilidad analítica de Osakidetza: Media de costes personal, materiales y Nº de pruebas

- Colposcopia: Olry de Labry 2012. contabilidad analítica Hospital Virgen de las Nieves de Granada

Costes contabilizados y fuente

Programa poblacional

- Toma de muestra en consulta de atención primaria: Similar a programa oportunista

- Lectura VPH:
  - Costes personal:
    - Tiempos: Se asimila a la lectura del test HC2 (Moss 2004) Imputado 50% a TEAP y 50% a FEA
    - Coste personal: RRHH Osakidetza (salario + SS+ complementos)
  - Materiales: Precio licitación concurso público Osakidetza. APTIMA (275 muestras en 8 horas)

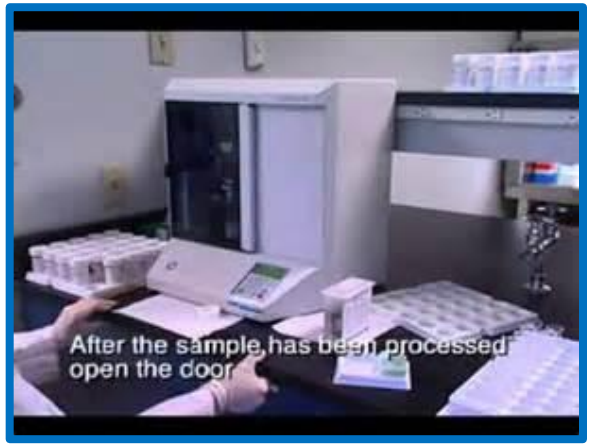
- Lectura citológica:
  - Costes personal:
    - Tiempos: Kitchener 2009. Se contabiliza: Tiempo medio TEAP revisión muestras (lectura automatizada Imager) + revisión rápida muestras (-) + comprobación de muestras (+) y tiempo FEA para lectura convencional de muestras (+)
    - Coste personal: RRHH Osakidetza (salario + SS)
  - Materiales: Precio licitación concurso público Osakidetza: ThinPrep

- Colposcopia: Olry de Labry 2012. contabilidad analítica Hospital Virgen de las Nieves de Granada

Programa poblacional

- Costes de invitación: Costes colon de Osakidetza (carta, folleto, envío)
- Costes Sistema información: Costes colon Osakidetza
- Costes estructurales: Laboratorio AP: Contabilidad analítica hospital Donostia

Costes no contabilizados: Coste transporte de muestras
Coste personal administrativo laboratorio
Costes oficina de cribado





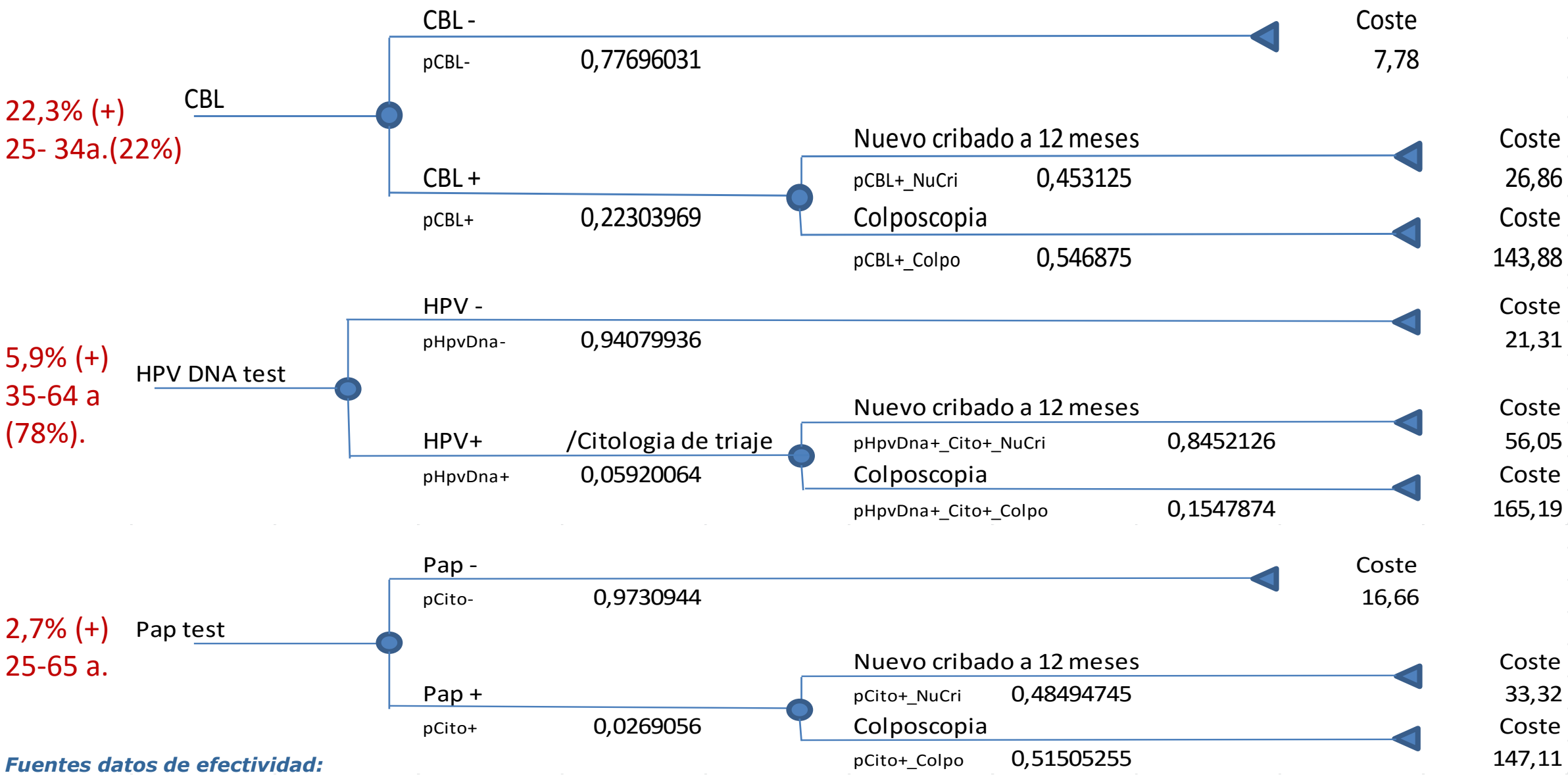
Costes Unitarios

- Toma muestra en AP: PAP: 6,12 €

  CBL:7,21 € (mayor coste en materiales)
- Lectura citología PAP: 16,66 €
- Lectura citología CBL: (-): 7,78 € (0,52€ costes estructurales)

  (+): 13,43 € (0,89€ costes estructurales)
- Realización y lectura Test VPH: 21,31 € (1,41€ costes estructurales)
- Colposcopia: 130,45 €
- Coste invitación: 1 €
- Aplicación informática: Coste anual 50.000 € (150.000 € a amortizar en 5 años + 20.000 € mantenimiento anual)
- Costes estructurales: incluidos en lectura CBL y VPH

Coste pruebas por ciclo de cribado



Fuentes datos de efectividad:

- CBL: Estudio ARTISTIC. Kitchener et al. 2009 (NHS)
- DNA VPH: Estudio ANTILLA. Leinonen et al. 2012 (Finlandia)
- Pap test: Torné Bladé et al. 2014

Coste pruebas por ciclo de cribado y atribuibles a 1 año

	Coste por ciclo (€)	Coste atribuible a un año (€) *
CBL	26,31 (cada 3 años)	8,77
Test DNA VPH	24,37 (cada 5 años)	4,87
Pap test	18,69 (cada 3 años)	6,23

Programa poblacional

	Nº Mujeres	Coste (€)	Coste total (€)
Coste invitación	125.000	1	125.000
Coste consulta atención primaria	100.000	7,21	721.000
Coste pruebas de cribado:			
Prueba CBL	* 22.000	8,77	192.940
Test DNA VPH	* 78.000	4,87	380.172
Coste sistema de información			50.000
Total			**1.469.112**

* Calculado de acuerdo a la distribución de la población española por tramos de edad. Fuente INE.

Programa oportunista

	Nº Mujeres	Coste (€)	Coste total (€)
Coste consulta atención primaria	100.000	6,12	612.000
Coste pruebas de cribado:	100.000	6,23	623.000
Total			**1.235.000**

Limitaciones asumidas por el estudio

- La mayoría de los precios para el cálculo de costes se han obtenido de información de la CAPV.
- Se ha asumido que la preparación y lectura de las pruebas CBL y test DNA VPH se centraliza en un único laboratorio de anatomía patológica.
- No se han considerado los costes de: 1. transporte de la muestras desde la consulta de atención primaria al laboratorio centralizado; 2. coste del personal administrativo; 3. costes organizativos que puede ocasionar el paso de un programa oportunista o uno poblacional.
- Los datos de efectividad y de consumo de recursos necesarios para el cálculo de costes se han obtenido principalmente de estudios realizados en otros países.

Comentarios

- Es un estudio de costes: No tiene en cuenta impacto sobre efectividad, reducción incidencia o mortalidad ni calidad de vida. Solo estudia un ciclo de cribado.

- Tiene en cuenta solamente la fase de cribado (incluida la colposcopia). No contempla otros factores que pueden modificar los costes: posible aumento de diagnóstico de lesiones CIN 2+….

- Asume un protocolo actual oportunista poco real: utilización de CBL, pruebas VPH para citologías ASC-US, prevalencia de co-test, pruebas VPH en algún grupo de edad o en colectivos concretos, realización de genotipado……..

- Los costes del programa poblacional pueden ser variables en función a las tecnologías utilizadas

La situación en cada CCAA puede ser muy diferente. El cálculo de costes necesitará adaptarse a una situación concreta que es difícil de conocer con exactitud

EFICIENCIA Y SOSTENIBILIDAD DEL CRIBADO DE CÁNCER DE CÉRVIX EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitaries de Catalunya (AQuAS)

OBJETIVOS

1.- Coste-efectividad de las pruebas de cribado: prueba de detección del VPH como cribado primario con citología de triaje para los resultados VPH positivos.

2.- Coste-efectividad de parámetros del cribado.

- **a.- Frecuencia de cribado**
- **b.- Edad de finalización del cribado**
- **c.- Edad de inicio del cribado**
- **d.- Cobertura de la vacunación y el cribado.**

3. Informe del proceso de conversión de cribado. Establecer un proceso de conversión del cribado oportunista actual a un cribado poblacional organizado que asegure un impacto mínimo sobre la estructura y el presupuesto sanitario del SNS.

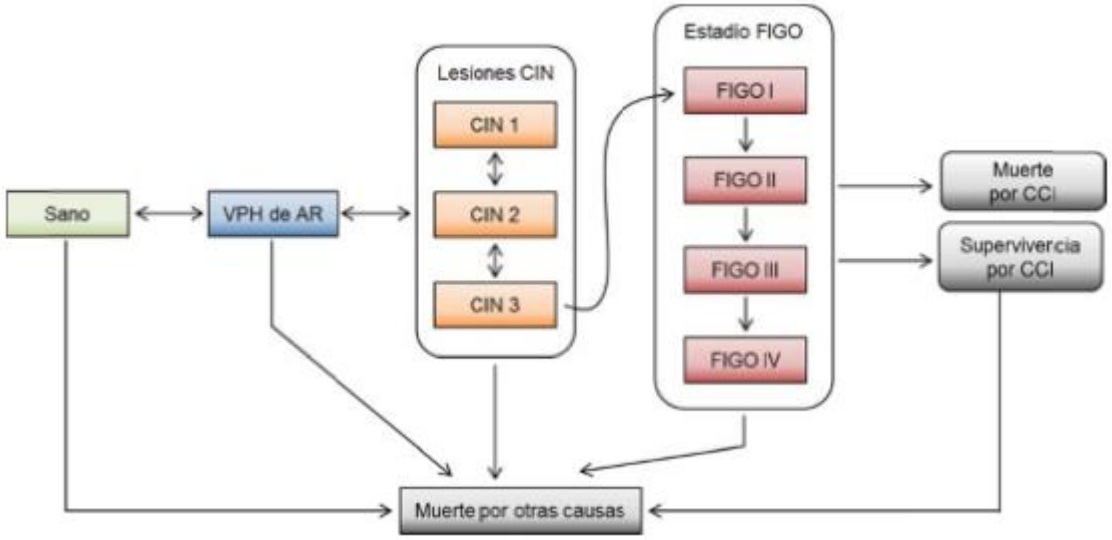
4. Informe del cálculo de costes del cribado oportunista y organizado.

5. Informe sobre propuestas de mejora. Propuestas de mejora para la prevención del cáncer de cérvix en España.

Metodología

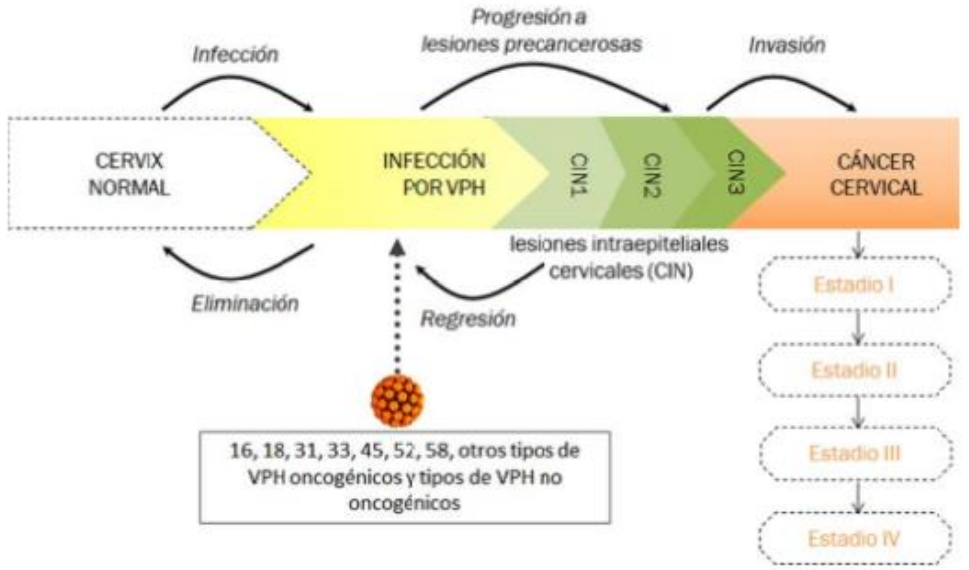
Modelos de simulación de la historia natural del cáncer de cérvix y de la infección por VPH, construidos o adaptados a la situación y parámetros de España

Modelo de Markov construido por el ICO con 12 estados mutuamente excluyentes y la probabilidad anual de progresión, regresión o permanencia.
Sigue una cohorte de niñas de 11 años hasta los 85 años o hasta la defunción



Aplicado para objetivos 1,2a,2b y 2d,

Modelo de Montecarlo construido por la Harvard School of Public Health
Las probabilidades de transición dependen de la edad, del tipo de VPH, de la duración de la infección, historia previa de la infección VPH
Sigue una cohorte de niñas de 11 años a lo largo de su vida



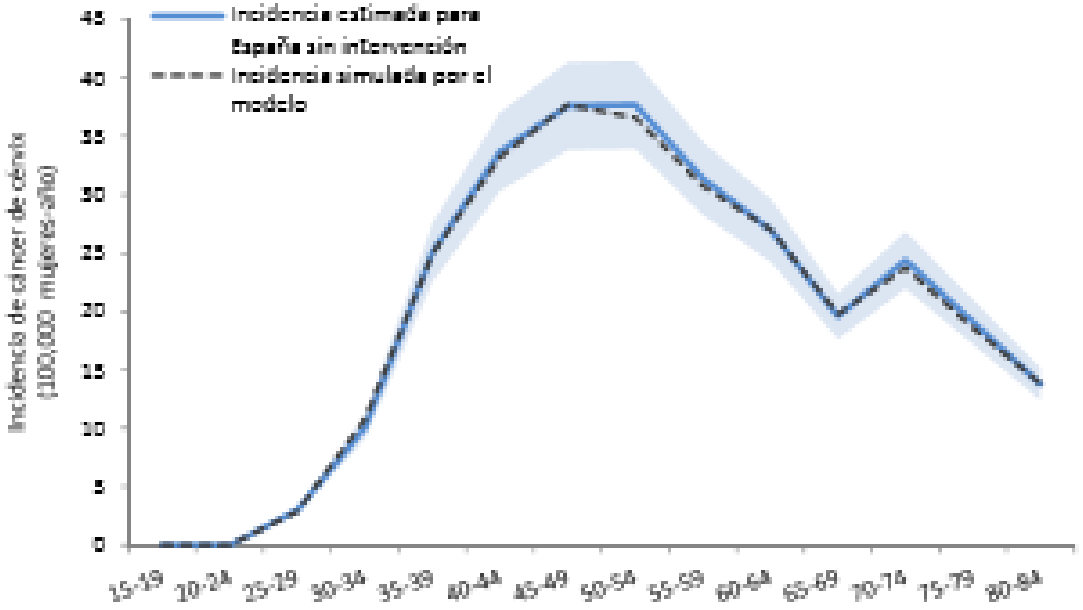
Aplicado para objetivos 2c, 3 y 4 (inicio cribado y costes)

Metodología

- Probabilidad de transición: mecanismo de carcinogénesis universal. Datos independientes de su origen.

- Epidemiología variable entre países: necesidad de calibración manual:
  - Incidencia específica por grupos de edad de la historia natural del cáncer de cérvix
  - La prevalencia de VPH específica por grupo de edad
  - Prevalencia de los genotipos 16 y 18 por grupo de edad
  - la mortalidad por cáncer de cérvix específica por grupo de edad
  - la prevalencia de CIN3 específica por grupo de edad

- Costes: **Perspectiva social** actualizados a euros del 2013
  - Costes médicos directos:
    - visitas a centros sanitarios
    - Transporte de muestras
    - Pruebas de laboratorio
    - Seguimiento de resultados anómalos
    - Pruebas y tratamientos adicionales
    - Tratamiento del cáncer o lesiones precancerosas
  - Costes no médicos directos
    - Transporte y tiempo gastado por la paciente



Metodología. Estrategias

- Vacunación: Niñas de 11 años. Cobertura: 70% (análisis de Sens: 20%-70%) Eficacia 100%. Inmunidad de por vida

MARKOV

- Cribado:
  - Citología y triaje con VPH para ASC-US
    - 25-65 años, intervalo de 3 años
    - Análisis de Sens: finalización a los 70 años e intervalo de cribado de 1, 2 y 5 años
  - VPH y triaje con citología
    - 30-65 años, intervalo de 5 años
    - 25-29 años: Citología cada 3 años
    - Análisis de Sens: edad de inicio prueba primaria VPH a los 35 años, finalización a los 70 años y frecuencia de cribado a 1, 2 y 3 años

MONTECARLO

- Cribado:
  - Citología y triaje con citología para ASC-US
    - 25-65 años, intervalo de 3 años
    - Análisis de Sens: finalización a los 70 años e intervalo de cribado de 1, 2 y 5 años
  - Citología y triaje con VPH para ASC-US
    - 25-65 años, intervalo de 3 años
    - Análisis de Sens: finalización a los 70 años e intervalo de cribado de 1, 2 y 5 años
  - VPH y triaje con citología
    - 30-70 años, intervalo de 5 años
    - 25-30 años: Citología cada 3 años
    - Análisis de Sens: edad de inicio prueba primaria VPH a los 35 años, finalización a los 65 años, cambio de citología a VPH a los 31 y 36 años y frecuencia de cribado a 1, 2 y 3 años

Caso basal: Cobertura de 70% para las dos estrategias. Análisis de Sens: 20%-100%)
Sensibilidad citología: para CIN 2+: 38,2%. Especificidad citología para CIN 2+: 97,8%

- Combinación de vacunación y cribado: Vacunación niñas de 11 años seguida de cribado

Costes

- Vacunación: **31€/dosis + 4€ costes de administración**
- Cribado: Coste del kit de recolección de la citología, personal administrativo y de laboratorio, material y equipo, otros suministros y **transporte al laboratorio.**
  - Citología**: 22 €** (Osteba: PAP 22,78, CBL (-): 14,99, CBL (+):20,64)
  - Prueba VPH: **29 €** (Osteba: 21,31)

    - El modelo de simulación de Montecarlo añade:

      - Visita para citología o VPH: **36 €**: Coste personal e instalaciones de una vista (Osteba 6,12-7,21 €)
      - Tiempo y transporte de la paciente: 18 €
      - Visita para colposcopia: 45 € Personal e instalaciones
      - Procedimiento de la colposcopia: **55 €** (materiales, equipos, suministros)

      Osteba: 130,45 €

      - Tiempo y transporte de la paciente para colposcopia**: 36 €**
      - Costes programa: Carta, sobre, folleto y franqueo**: 0,779 €** Osteba: 1 €
        Teléfono: **0,853**/10 min

- Seguimiento/tratamiento:
  - CIN 1: **336 €** : Promedio ponderado del coste de seguimiento con citología a 6 meses y 12 meses o seguimiento con colposcopia y citología si el resultado es negativo o biopsia si el resultado es positivo, así como el tiempo y transporte de la paciente.
  - CIN 2 /CIN 3: **1.682 €:** Coste de tratamiento: Tiempo del personal, materiales y equipo (hospitalización y visitas de seguimiento) procedimientos, tiempo y transporte de la paciente.
  - Cáncer de cérvix: Coste de tratamiento del cáncer en estadio 1, 2, 3 o 4. (**5.735 €,** : **12.576 €, 23.212 € y 34.044 €)**

Costes. Fuentes

- Vacunación:
  - MSSSI
  - DOGC: coste de administración

- Citología, Prueba VPH y visitas a centro sanitario:
  - DOGC
  - Protocolo de cribado de cáncer de cérvix de Catalunya, Instituto Catalán de la Salud
  - Burger EA, Ortendahl JD, Sy S, Kristiansen IS, Kim JJ. Br J Cancer. 2012 Apr 24;106(9):1571-820. Noruega

- Tiempo y transporte de la paciente:
  - Informe La Caixa. ¿Cuánto cuesta ir al trabajo?
  - Informe Consumer. Análisis de los centros de salud de Atención Primaria en 12 provincias y la duración de la consulta, el tiempo de espera y la satisfacción de 960 clientes.
  - Ministerio de fomento. Informe anual 2013

- Colposcopia y costes de tratamiento:
  - Castellsagué X, Rémy V, Puig-Tintoré LM, de la Cuesta RS, Gonzalez-Rojas N, Cohet C. J Low Genit Tract Dis. 2009 Jan;13(1):3850
  - Burger EA(1), Ortendahl JD, Sy S, Kristiansen IS, Kim JJ. Br J Cancer. 2012 Apr 24;106(9):1571-820 Noruega
  - Blade A, Cararach M, Castro M, Catalá-López F, Pérez-Escolano I, de Sanjosé S. J Low Genit Tract Dis. 2010 Oct;14(4):311-847

Metodología: Variables de resultado

MARKOV

- **Resultados sanitarios:**
  - Nº Casos de Cáncer de Cérvix
  - Nº Lesiones pre-cancerosas
  - Esperanza de vida (YLS y QALYs)

- **Resultados económicos:**
  - Análisis Coste-efectividad: Razones de Coste-efectividad incrementales (ICERs), expresados como €/YLS o €/QALY

$$ICER = \frac{Coste\ estrategia\ A - Coste\ estrategia\ B}{Beneficio\ estrategia\ A - Beneficio\ estrategia\ B}$$

- Umbral de coste-efectividad ICER por debajo de 20.000 €/QALY

  - Beneficios netos en salud (BNS): QALYSs totales menos coste total/ Umbral de coste/efectividad. Se expresa en QALYs

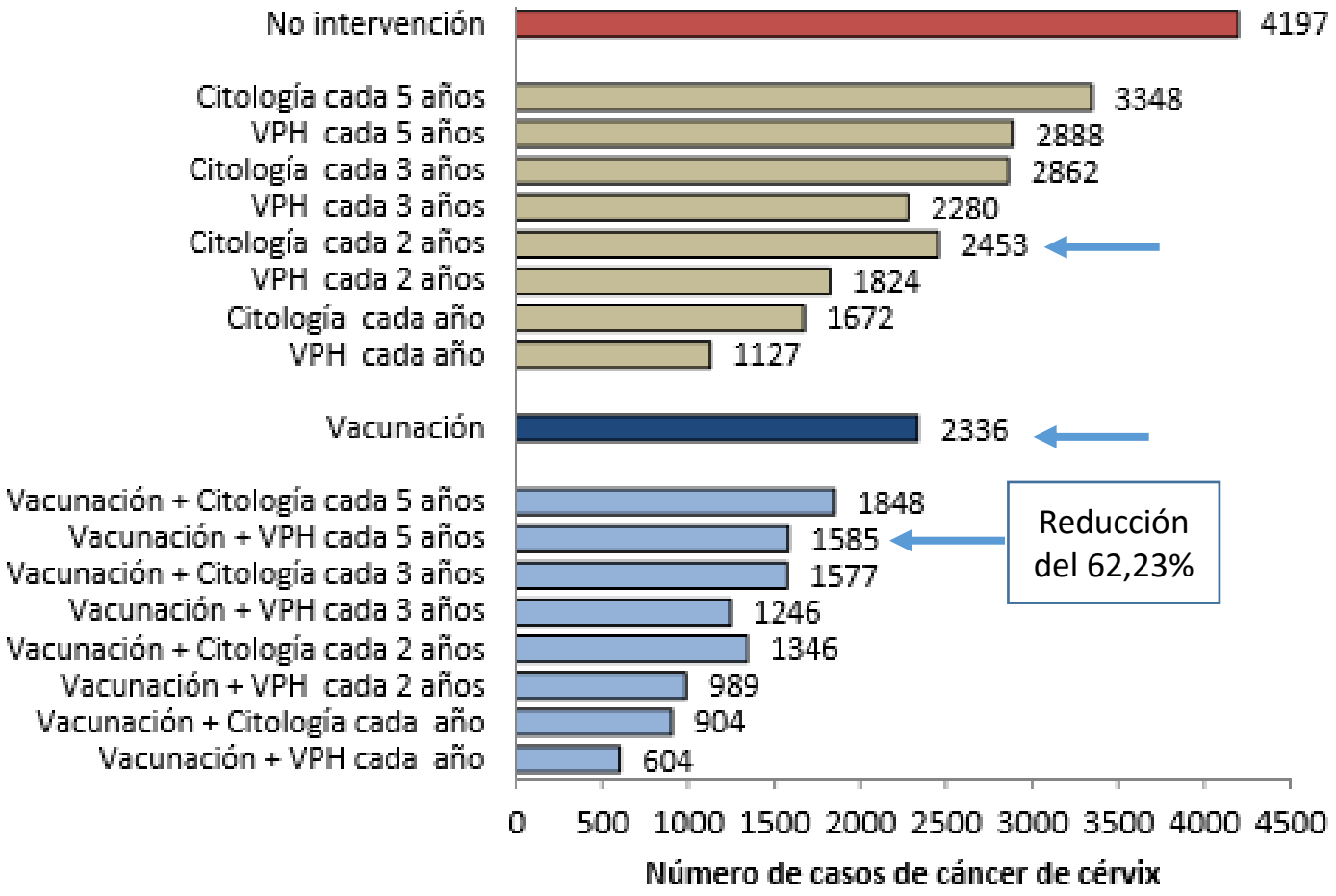
$$QALYs - \frac{Coste\ total}{Umbral\ de\ coste\text{-}efectividad}$$

MONTECARLO

- **Resultados sanitarios:**
  - Nº Casos de Cáncer de Cérvix
  - Nº Lesiones pre-cancerosas
  - Esperanza de vida (YLS y QALYs)
  - Nº de procedimientos clínicos (citologías, pruebas VPH, colposcopias, tratamientos)

- **Resultados económicos:**
  - Análisis Coste-efectividad: Razones de Coste-efectividad incrementales (ICERs), expresados como €/YLS o €/QALY
  - Coste: Coste total y coste por mujer

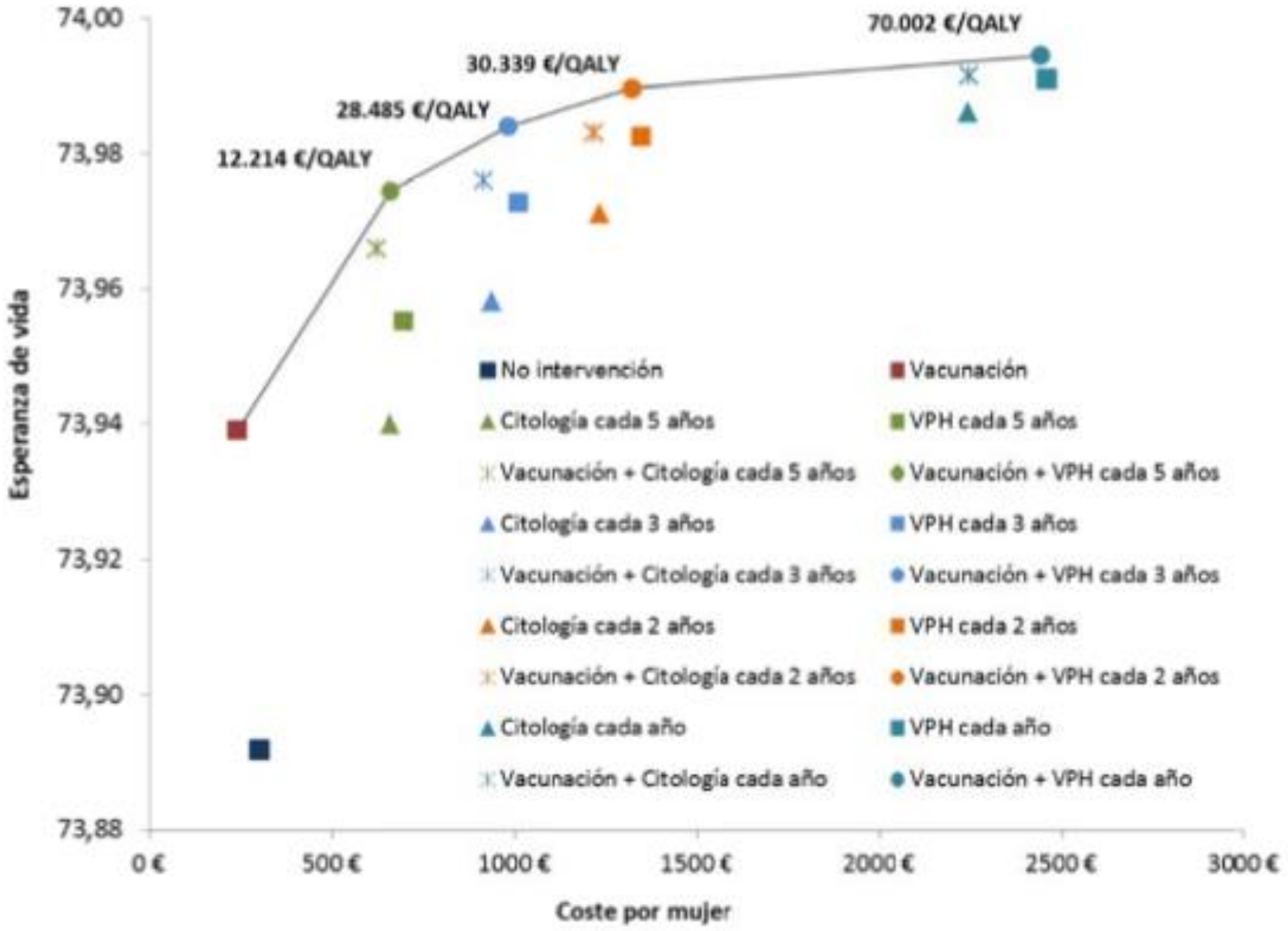
RESULTADOS OBJETIVO 1: Coste-efectividad



- Estrategias de solo citología bianual o solo **vacunación**: reducción de casos en un 40%
- Si se utiliza la prueba de VPH en vez de citología como prueba primaria: reducción adicional de un 10-15%
- Estrategias combinadas (vacunación más VPH): Reducción de 62-86% según el intervalo de cribado

Cribado de 25-65 años (25-30 años citología cada 3 años).
Cobertura de cribado y vacunación 70%

RESULTADOS OBJETIVO 1: Coste-efectividad

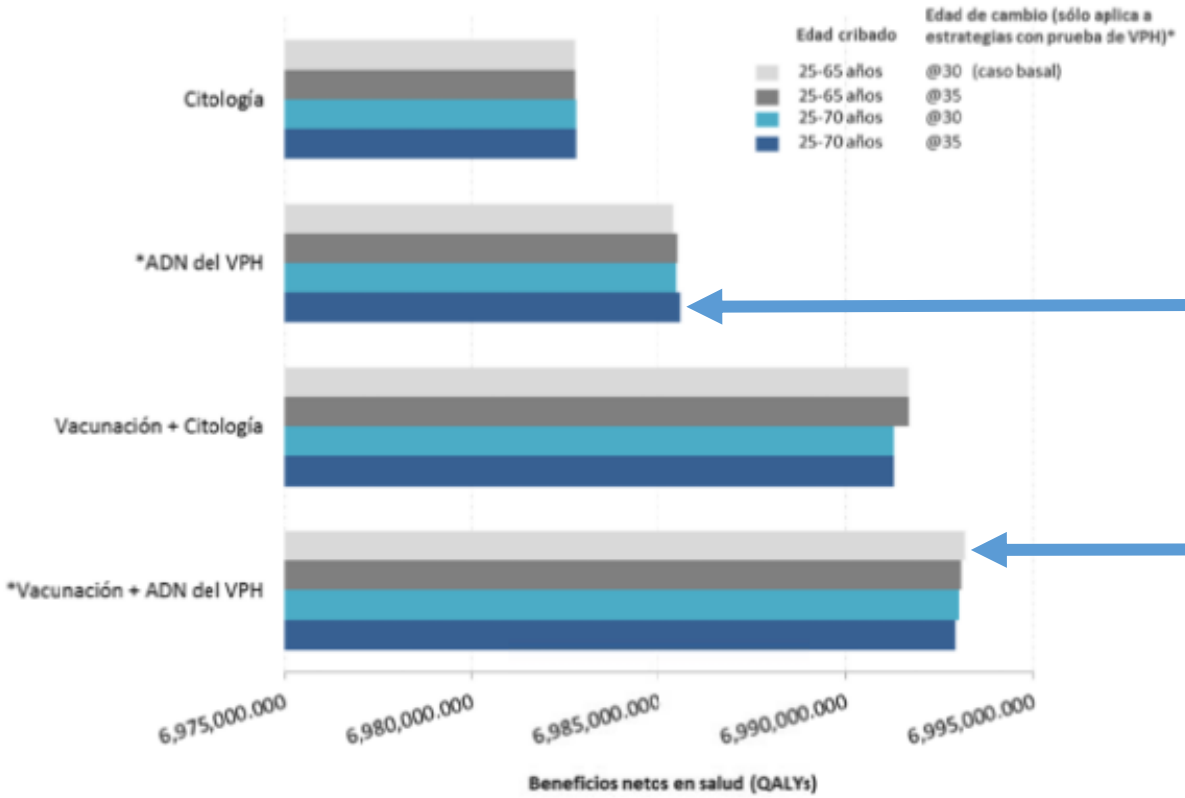


ICERs comparados con las estrategias adyacentes menos costosas son 12.214 €/QALY: Vacunación más VPH cada 5 años

- **El uso extendido del cribado poblacional organizado mediante la prueba del VPH puede conducir a mayores reducciones en la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix y a una mayor eficiencia de recursos sanitarios comparado con el cribado citológico actual.**
- **La estrategia de prevención de vacunación frente el VPH de niñas preadolescentes combinada con cribado utilizando el VPH como prueba primaria es una estrategia coste-efectiva.**

RESULTADOS OBJETIVO 2: Coste-efectividad de parámetros de cribado

- Frecuencia del cribado:
  - La frecuencia del cribado con VPH cada 5 años obtiene un efecto similar al cribado con citología cada 3 años
- Finalización del cribado



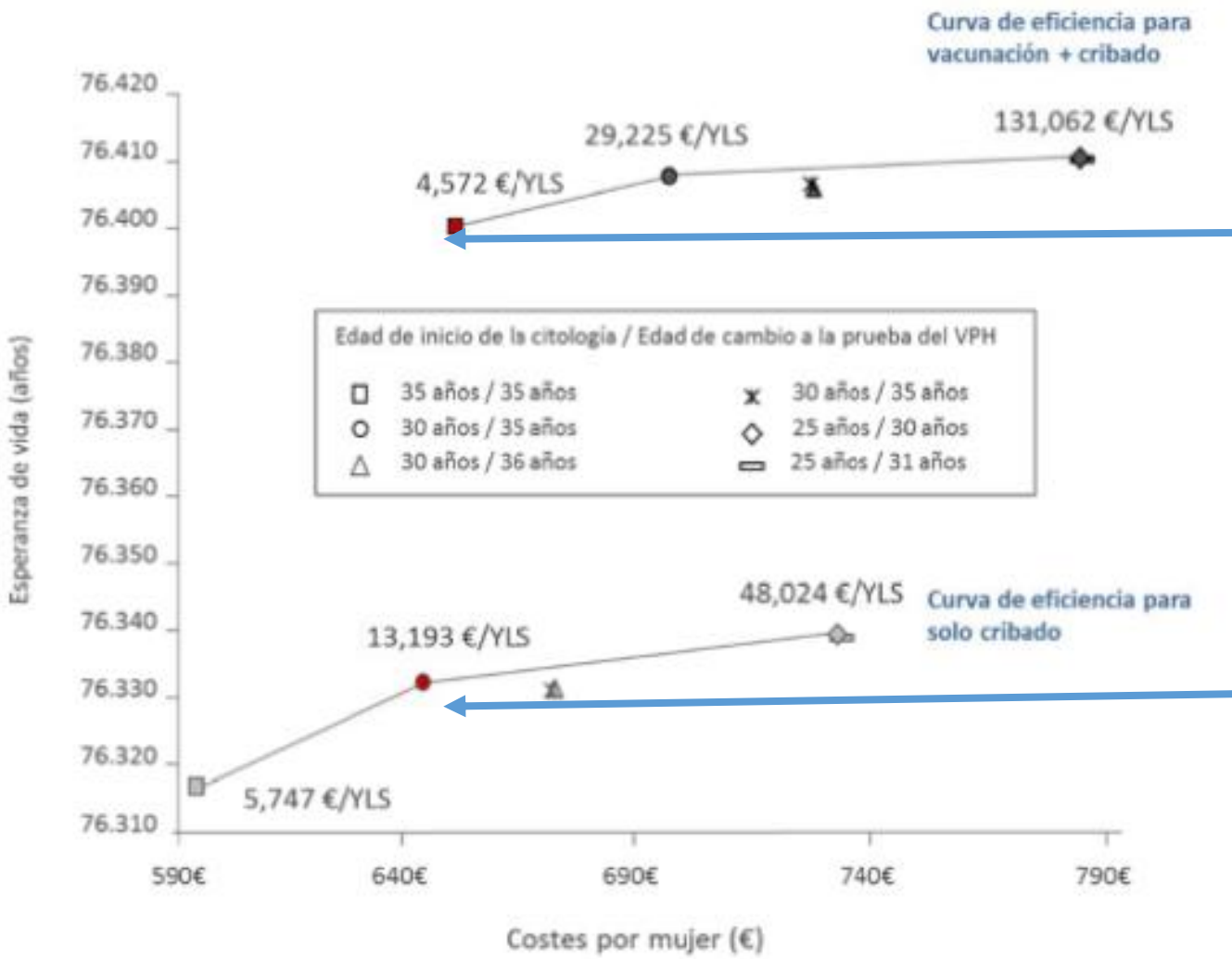
Solo cribado con VPH: Mayor BNS con cribado entre 25 y 70 años con cambio de prueba primaria a los 35 años. Segunda estrategia más beneficiosa: cribado de 25-65 con cambio a los 35.

Cribado con VPH + Vacunación: Cribado entre 25 y 65 años con cambio de prueba primaria a los 30 años

Frecuencia de las estrategias: cada 5 años. Cobertura del 70%

RESULTADOS OBJETIVO 2: Coste-efectividad de parámetros de cribado

➢ Inicio del cribado- Modelo Montecarlo



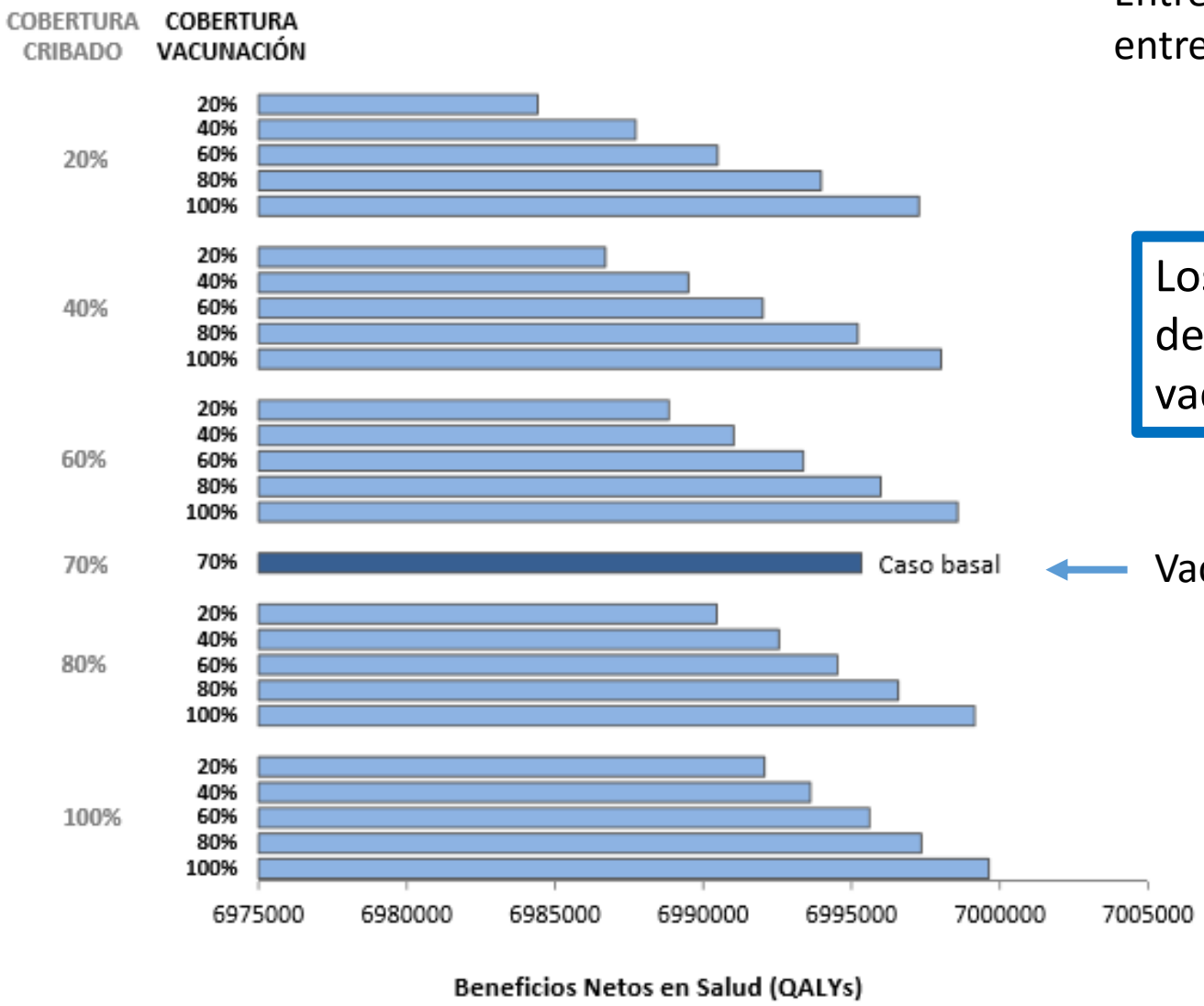
Estrategias combinadas: Inicio directamente con VPH a los 35 años

Solo cribado: citología a los 30 años y cambio prueba primaria a los 35 años.

Final del cribado: 70 años, VPH cada 5 años, coberturas de cribado y vacunación: 70%

RESULTADOS OBJETIVO 2: Coste-efectividad de parámetros de cribado

➢ Cobertura de vacunación y de cribado



Estrategia de vacunación más cribado:
Entre 25-29 años: citología cada 3 años y
entre 30-65 años: VPH cada 5 años y triaje con citología

Los BNS descienden más rápidamente cuando desciende la cobertura de vacunación: La vacunación marca la diferencia

Vacunación y cribado: cobertura 70%

RESULTADOS OBJETIVO 2: Coste-efectividad de parámetros de cribado

➢ Conclusiones

- La efectividad de la prueba del VPH cada 5 años es similar a la citología cada 3 años y es más coste-efectiva.

- Si el cribado se inicia a la edad de 25 años, la edad óptima de finalización varía:
  - No vacunadas en la preadolescencia:
    - Mayores BNS y más coste efectivo: cribado hasta los 70 años con cambio de prueba a los 35 años
    - **Siguiente estrategia más coste efectiva: cribado hasta los 65 años y cambio de prueba a los 35 años.**
  - Vacunadas en la preadolescencia:
    - Cribado hasta los 65 años con VPH a partir de los 29 años.
    - Siguiente estrategia más coste efectiva: cribado hasta los 65 años cambiando de prueba a los 35 años.

- Si el cribado finaliza a los 70 años, la edad óptima de inicio del cribado varía:
  - No vacunadas: Más coste efectivo empezar el cribado a los 30 años, cambiando de prueba a los 35 años.
  - Vacunadas: Empezar el cribado a los 35 años directamente con la prueba de detección del VPH.

- Los beneficios máximos se obtienen con coberturas vacunales y de cribado máximas, aunque un mayor nivel de cobertura vacunal (>70%) resulta en una estrategia de prevención más efectiva y eficiente que mejorar la cobertura de cribado.

RESULTADOS OBJETIVO 4: Costes de cribado: Modelo Montecarlo

	Cribado oportunista: Citología cada 3 años y VPH de *triaje*. Edad 25-65 años (40% de cobertura)	Cribado poblacional organizado: VPH cada 5 años y citología de *triaje*. Edad 30-70 años (40% de cobertura)
PROCEDIMIENTOS CLÍNICOS ANUALES		
Citologías	1.174.264	193.463
Pruebas de ADN del VPH	48.002	505.994
Colposcopias	38.290	32.579

↓ Citologías: 84%

↓ Colposcopias: 15%

↑ Pruebas HPV: 954%

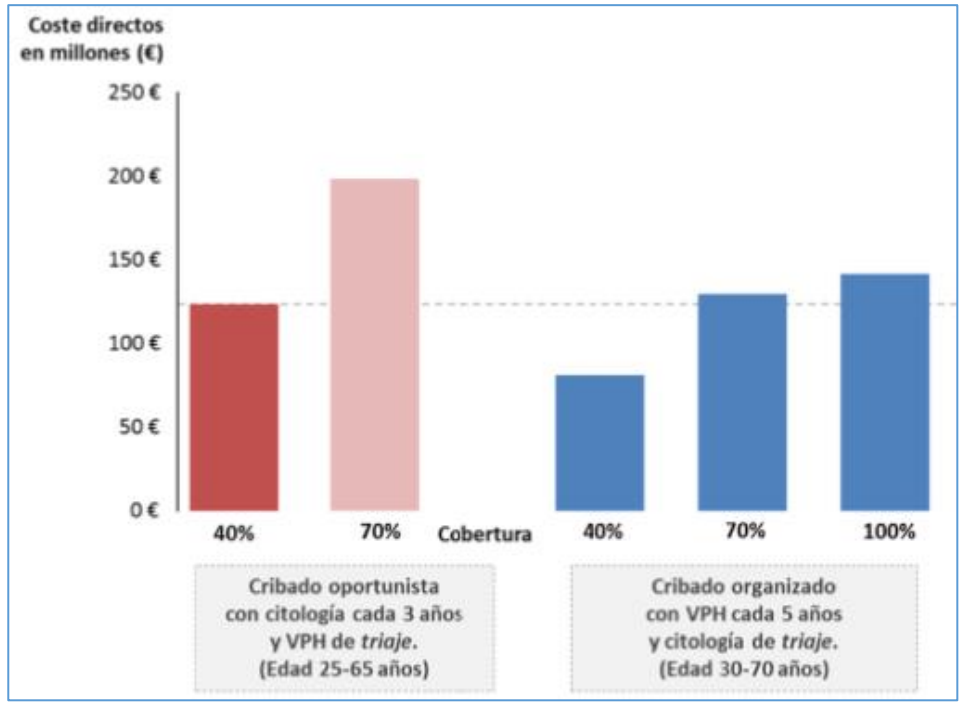
	Cribado oportunista: Citología cada 3 años y VPH de *triaje*. Edad 25-65 años (40% de cobertura)	Cribado poblacional organizado: VPH cada 5 años y citología de *triaje*. Edad 30-70 años (40% de cobertura)
COSTES		
Directos médicos	101.914.754 €	69.863.968 €
Directos no médicos	22.114.466 €	12.475.423 €
Total	124.029.219 €	82.339.390 €

↓ 34%

RESULTADOS OBJETIVO 4: Costes de cribado: Modelo Montecarlo

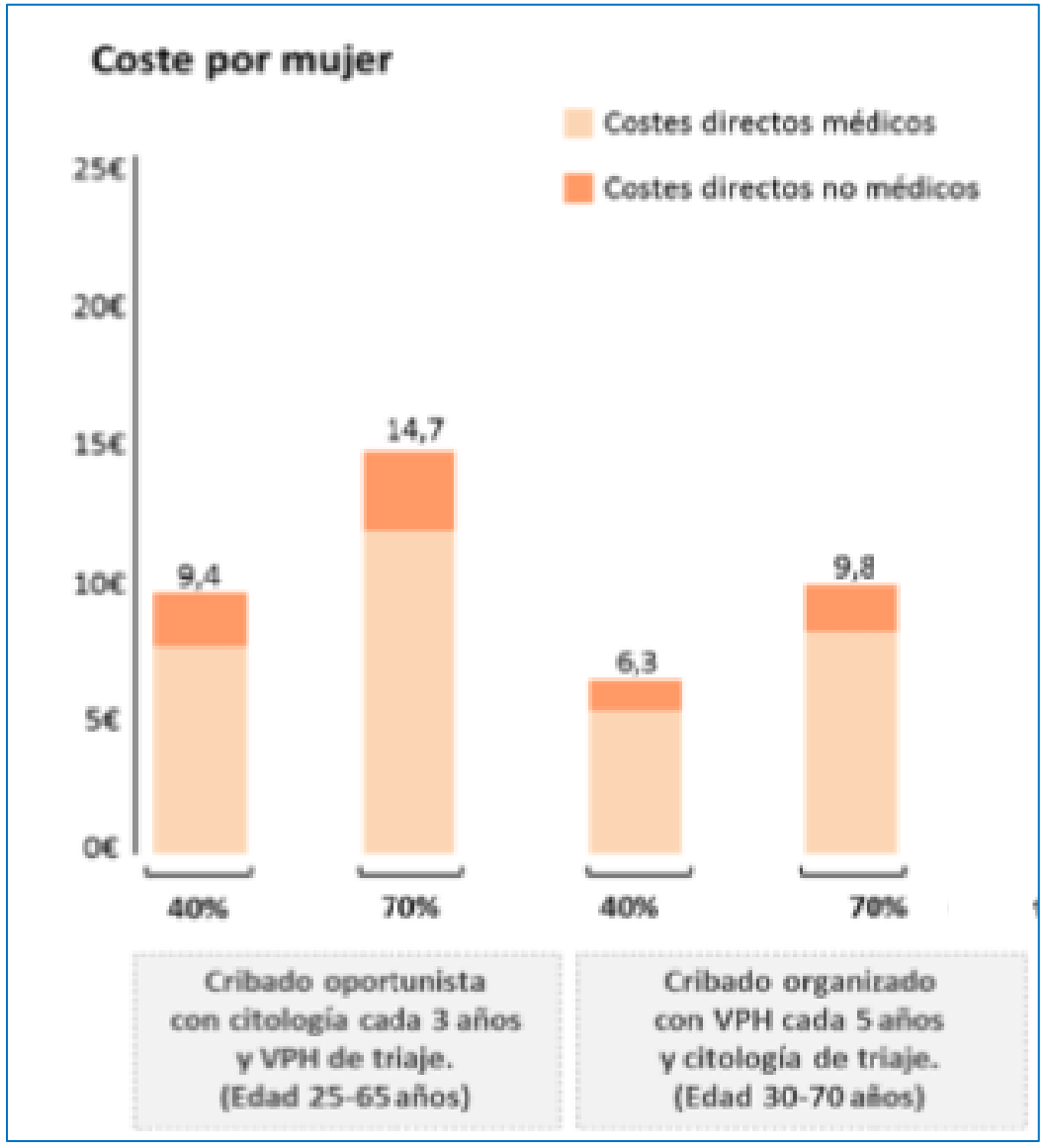
	Cribado oportunista: Citología cada 3 años y VPH de *triaje*. Edad 25-65 años (70% de cobertura)	Cribado poblacional organizado: VPH cada 5 años y citología de *triaje*. Edad 30-70 años (70% de cobertura)
COSTES		
Caso basal	196.545.117 €	129.004.807 €
Coste VPH = Coste citología	182.827.282 €	97.833.436 €

47%



- A igual cobertura, siempre es más barato el programa poblacional.
- El gasto actual del cribado oportunista con un 40% de cobertura, cubriría a un 68% de la población femenina entre 30 y 70 años.

RESULTADOS OBJETIVO 4: Costes de cribado: Modelo Montecarlo





Coste directo promedio anual

RESULTADOS OBJETIVO 4: Conclusiones

- El coste directo para el cribado actual en el año 2013 con una cobertura del 40% se estimaría en 124 M € que corresponderían a 9,4€ por mujer en edad de cribado (25-65 años) y 23,4€ por mujer cribada.

- El coste directo en el año 2013 para un cribado con VPH cada 5 años con citología de triaje para los resultados positivos con cobertura del 40% se estimaría en 82 M € que corresponderían a 6,3€ por mujer en edad de cribado (25-70 años) y 15,7€ por mujer cribada.

- Aumentar la cobertura al 70% para el cribado organizado con VPH se estimaría el coste directo en 129 M € que corresponderían a 9,8€ por mujer en edad de cribado (25-70 años) y 14,0€ por mujer cribada.

- El mismo gasto utilizado en el cribado actual con un 40% de cobertura en mujeres entre 25 y 70 años, cubriría el 68% de la población femenina española con un programa poblacional organizado mediante la prueba del VPH en mujeres entre 30 y 70 años.

SITUACIÓN ACTUAL

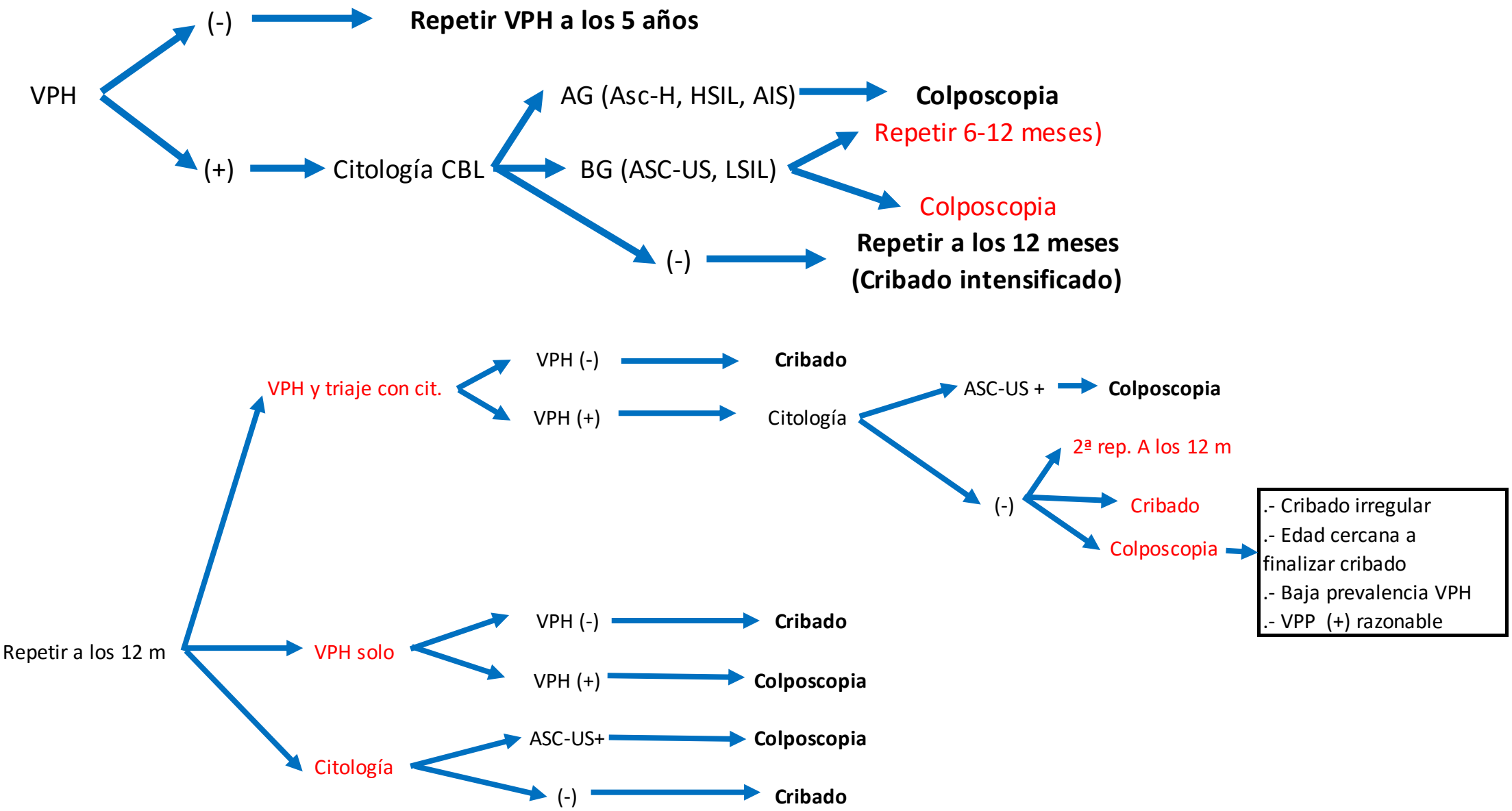
- Consenso del grupo de trabajo

  - Población objetivo: mujeres con edades comprendidas entre 25 y 65 años
  - Prueba primaria de cribado e intervalo entre exploraciones:
    - 25-34 años: citología cada 3 años
    - 35-65 años: Determinación VPH de alto riesgo (VPH-AR).
      - Si VPH-AR Negativo: repetir prueba VPH-AR a los 5 años.
      - Si VPH-AR positivo: triaje con citología.
        - VPH-AR positivo y citología negativa: repetir VPH-AR al año.

- Se considera que los informes de las agencias avalan este consenso

- La propuesta se ha aprobado por la Ponencia de Salud Pública del SNS

Protocolo de cribado. Cuestiones que quedan por decidir





Agradecimiento a las agencias de evaluación por su trabajo.

GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN