

Cribado neonatal de la inmunodeficiencia combinada grave: análisis coste-efectividad

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías Sanitarias (SESCS)



Gobierno
de Canarias

Cribado neonatal de la inmunodeficiencia combinada grave: análisis coste-efectividad

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno
de Canarias

GARCÍA PÉREZ L.

Cribado neonatal de la inmunodeficiencia combinada grave: análisis coste-efectividad / L. García Pérez... – Madrid: Ministerio de Sanidad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud. – 209 p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad) (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias / SESCO)

NIPO: 133-20-095-9

1. Cribado neonatal
2. Inmunodeficiencia combinada grave
3. Coste-efectividad

I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad.

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no las de sus revisores externos.

Edita: Ministerio de Sanidad. Servicio Canario de la Salud

Este documento ha sido realizado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 4 de marzo de 2019 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 13 de diciembre de 2019).

Para citar este informe:

García Pérez L, Cantero Muñoz P, Guirado Fuentes C, Toledo Chávarri A, de Pascual y Medina AM, Labrador Cañadas MV, Asso Ministral L, Chilcott J, Bessey AR, Gorostiza Hormaetxe I, Díaz-Flores Estévez F, Collazo Herrera M, Herrera Ramos E, Rodríguez Rodríguez L, Castilla Rodríguez I, Linertová R, Posada de la Paz M, Serrano Aguilar PG. Cribado neonatal de la inmunodeficiencia combinada grave: análisis coste-efectividad. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2020. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno
de Canarias

Agradecimientos

Los autores de este informe quieren expresar su agradecimiento a Carlos González Rodríguez por su apoyo en las tareas de documentación y edición; a los expertos asesores Luis Ignacio González Granado y Pere Soler; los revisores externos, Elena Dulín, Anna García Altés y Janet Delgado; a las sociedades científicas por su colaboración y sus expertos representantes, José Carlos Rodríguez Gallego y Olaf Neth; a las asociaciones de pacientes (Asociación Española de Déficit Inmunitarios Primarios (AEDIP), Federación Española De Enfermedades Raras (FEDER), Asociación Catalana de Déficit Inmunitarios (ACADIP), Asociación Balear de Déficit Inmunitarios (ABADIP), Asociación Andaluza de Déficit Inmunitarios (ANADIP), y la organización internacional International Patient Organisation For Primary Immunodeficiencies (IPOPI)); a las industrias interesadas que han respondido a la llamada; al Dr. Bobby Gaspar del Great Ormond Street Hospital (Reino Unido); y a Judith García Villoria, Ana Argudo Ramírez y Manuel Hernández González de los servicios y laboratorio de referencia de los hospitales Vall d'Hebron y Clinic de Barcelona.

Índice

Resumen en términos sencillos	17
Plain language summary	18
Resumen	19
Summary	26
I. Introducción	33
I.1. Problema de salud	33
I.2. Descripción y uso actual de la tecnología	34
I.2.1. Diagnóstico y tratamiento de la IDCG	34
I.2.2. Cribado de la IDCG	35
I.3. Justificación de la evaluación	37
II. Objetivos	39
II.1. Objetivos principales	39
II.2. Objetivos secundarios	39
II.3. Preguntas de investigación	39
III. Metodología	41
III.1. Revisión sistemática del coste-efectividad	41
III.1.1. Criterios de selección de estudios	41
III.1.2. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección	42
III.1.3. Evaluación crítica de la calidad metodológica	42
III.1.4. Extracción y síntesis de datos	43
III.2. Análisis económico	43
III.2.1. Evaluación económica	43
III.2.2. Análisis de impacto presupuestario	53

III.3. Aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes	54
III.3.1. Alcance de la revisión	54
III.3.2. Criterios de selección de estudios	55
III.3.3. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección de estudios	55
III.3.4. Extracción de datos, análisis y síntesis de los hallazgos	55
III.4. Participación de los grupos de interés	56
III.4.1. Participación de los pacientes	56
III.4.2. Participación de las sociedades científicas	57
III.4.3. Participación de la industria	57
III.5. Necesidades de investigación	58
IV. Resultados	59
IV.1. Resultados de la revisión sistemática	59
IV.1.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	59
IV.1.2. Calidad metodológica de los estudios incluidos	61
IV.1.3. Características de los estudios incluidos	63
IV.1.4. Resultados de los estudios incluidos	67
IV.2. Análisis económico	71
IV.2.1. Evaluación económica	71
IV.2.1.1. Parámetros del estudio	71
IV.2.1.2. Resultados del caso base	87
IV.2.1.3. Resultados del análisis de sensibilidad	90
IV.2.1.4. Validación del modelo	99
IV.2.2. Análisis de impacto presupuestario	101
IV.3. Aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes	104
IV.3.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	104
IV.3.2. Aspectos éticos y sociales: balance riesgo-beneficio del cribado neonatal de la IDCG	109
IV.3.3. Consideraciones respecto a la implantación del cribado de la IDCG	112
IV.4. Necesidades de investigación	114

V. Discusión	115
V.1. Estudios de coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG previamente publicados	115
V.2. El coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG en España	117
V.3. Limitaciones del modelo económico adaptado para España	119
V.4. El impacto presupuestario del cribado neonatal de la IDCG	121
V.5. Consideraciones éticas, sociales, legales y organizacionales asociadas al cribado neonatal de la IDCG	122
V.6. Necesidades de investigación que contribuirían al análisis coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG	123
V.7. Reflexión final	124
VI. Conclusiones	127
VII. Recomendaciones	129
Contribución de los autores, colaboradores y revisores externos	131
Representantes de los pacientes, sociedades científicas e industria	135
Referencias	137
Anexos	147
Anexo 1. Estrategia de búsqueda de evaluaciones económicas	147
Anexo 2. Relevancia y credibilidad del modelo de Chilcott et al.	152
Anexo 3. Principales diferencias entre el modelo adaptado para España y el modelo original desarrollado para Reino Unido (Chilcott et al.)	154
Anexo 4. Estrategia de búsqueda de estudios sobre IDCG realizados en España	156
Anexo 5. Estrategia de búsqueda de utilidades asociadas a inmunodeficiencias primarias	157
Anexo 6. Estrategia de búsqueda sobre aspectos, éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales	159
Anexo 7. Alegaciones recibidas y respuestas por el equipo de autores	170

Anexo 8. Referencias de estudios excluidos	208
Anexo 9. Análisis del efecto de la incertidumbre en los parámetros de la función de distribución de la incidencia de la IDCG sobre la probabilidad de coste-efectividad para distintos umbrales	209

Índice de tablas

Tabla 1. Criterios de selección de evaluaciones económicas	41
Tabla 2. Resultados en las bases de datos electrónicas consultadas para la revisión sistemática de evaluaciones económicas	59
Tabla 3. Calidad metodológica de las evaluaciones económicas valorada con los criterios de Drummond et al.	62
Tabla 4. Principales características de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática.....	65
Tabla 5. Algunos valores (caso base) de parámetros clave considerados en las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática	66
Tabla 6. Resultados de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática	70
Tabla 7. Parámetros utilizados en el modelo: Probabilidades y uso de recursos en el corto plazo.....	74
Tabla 8. Parámetros utilizados en el modelo: Proporción de sujetos con condiciones a largo plazo	80
Tabla 9. Parámetros utilizados en el modelo: Costes unitarios (€ de 2019).....	83
Tabla 10. Estimación de uso de recursos y costes agregados (€ de 2019)	84
Tabla 11. Parámetros utilizados en el modelo: Utilidades por estado de salud.....	87
Tabla 12. Número de pacientes con IDCG identificados en España por año y mortalidad asociada con y sin cribado neonatal	87
Tabla 13. Resultados del análisis coste-efectividad determinístico, caso base: Cribado neonatal de IDCG frente a no cribado.....	88
Tabla 14. Resumen de resultados para todos los posibles valores de incidencia de la IDCG y una selección de costes unitario de la prueba de cribado.....	91
Tabla 15. Otros resultados del análisis de sensibilidad determinístico: Cribado neonatal de IDCG frente a no cribado.....	92
Tabla 16. Resultados del análisis coste-efectividad probabilístico: Cribado neonatal de IDCG frente a no cribado	96
Tabla 17. Resultados del análisis de impacto presupuestario (precio de la prueba de cribado = 5 €; incidencia de la IDCG = 1:50.000)	102

Tabla 18. Resultados del análisis de sensibilidad sobre el impacto presupuestario.....	102
Tabla 19. Resultados del análisis de impacto presupuestario por Comunidades Autónomas (precio de la prueba de cribado = 5 €; incidencia de la IDCG = 1:50.000).....	102
Tabla 20. Resultados en las bases de datos electrónicas consultadas para la revisión de aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales.....	104
Tabla 21. Características de los estudios incluidos en la revisión de aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales.....	106
Tabla 22. Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado poblacional para la IDCG.....	113

Índice de figuras

Figura 1. Árbol de decisión.....	52
Figura 2. Proceso de selección de evaluaciones económicas	60
Figura 3. Variación de la ratio coste-efectividad incremental en función de la incidencia de la IDCG y para varios costes unitarios de la prueba de cribado.....	91
Figura 4. Plano coste-efectividad (coste de la prueba de cribado = 5 €; incidencia de la IDCG = 1:50.000; descuento = 3%)	97
Figura 5. Curva de aceptabilidad coste-efectividad (coste de la prueba de cribado = 5 €; incidencia de la IDCG = 1:50.000; descuento = 3%)	97
Figura 6. Curvas de aceptabilidad coste-efectividad para varias tasas de descuento (coste de la prueba de cribado = 5 €; incidencia de la IDCG = 1:50.000)	98
Figura 7. Curvas de aceptabilidad coste-efectividad para varios precios de la prueba de cribado (incidencia de la IDCG = 1:50.000; descuento = 3%).....	99
Figura 8. Curvas de aceptabilidad coste-efectividad para varias incidencias de la IDCG (coste de la prueba de cribado = 5 €; descuento = 3%)	99

Siglas y acrónimos

ADA	Déficit de adenosina desaminasa (<i>adenosine deaminase deficiency</i> , en inglés)
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVG	Años de vida ganados
CACE	Curva de aceptabilidad sobre el coste-efectividad
CC.AA.	Comunidades autónomas
CDS	Costes directos sanitarios
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades – 10ª edición
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
CPP	Costes por pérdida de productividad
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
DFC	Donante familiar compatible
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EE	Evaluación económica
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
IC	Intervalo de confianza
IDCG	Inmunodeficiencia combinada grave
Ig	Inmunoglobulina
INE	Instituto Nacional de Estadística
IPC	Índice de precios al consumo
IVA	Impuesto sobre el valor añadido
KREC	Círculos de escisión de recombinación kappa (<i>κ-deleting recombination excision circles</i> en inglés)
MS/MS	Espectrometría de masas en tándem
NK	<i>Natural killer</i> (en inglés)
PRKDC	Subunidad catalítica de la proteína quinasa dependiente de ADN
PVL	Precio de venta de laboratorio

PVP	Precio de venta al público
qPCR	PCR cuantitativa (reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa, <i>quantitative polymerase chain reaction</i> en inglés).
RCEI	Ratio coste-efectividad incremental
SESCS	Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud
SNS	Sistema Nacional de Salud
TDAH	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
TES	Terapia enzimática sustitutiva
TPH	Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas
TREC	Círculos de escisión del receptor del linfocito T (<i>T-cell receptor excision circles</i> en inglés)

Resumen en términos sencillos

La inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) es una enfermedad poco frecuente que es mortal si no es diagnosticada y tratada a muy temprana edad, de ahí que algunos países, y en nuestro país, Cataluña, hayan puesto en marcha programas para detectar esta enfermedad al nacer (llamados programas de cribado neonatal). Este programa consiste en extraer unas gotas de sangre del talón de los recién nacidos y analizarlas mediante una prueba. Esta prueba detecta la probabilidad de tener la enfermedad, es decir, no permite llegar a un diagnóstico definitivo pero sí detectar posibles casos. Se realizó un estudio mediante un modelo matemático para conocer el coste-efectividad de esta prueba de detección precoz desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud en España, es decir, para saber si los beneficios de salud que proporcionaría aplicarla a todos los recién nacidos de España compensarían su coste económico. Los resultados indican que, dependiendo del número de casos con la enfermedad de entre los recién nacidos (incidencia) y del coste de la prueba de detección, el cribado neonatal de esta enfermedad podría ser una opción coste-efectiva en España en comparación con la opción actual, diagnosticando a los niños una vez tienen síntomas. Por tanto, son necesarios estudios epidemiológicos que determinen la incidencia de la enfermedad en España ya que este dato, sobre el que hay incertidumbre, puede hacer cambiar los resultados del análisis de forma notable. En resumen, a partir del estudio presentado en este informe se concluye que, en base al criterio de coste-efectividad, la prueba de cribado en recién nacidos de la inmunodeficiencia combinada grave en España solo podría recomendarse si tuviera un coste determinado y si la incidencia en España fuera suficientemente alta como para que se justifique el gasto económico.

Plain language summary

Severe combined immunodeficiency (SCID) is a rare disease that is fatal if it is not diagnosed and treated at an early age, which is why some countries, and in our country, Catalonia, have launched programs to detect this disease at birth (called newborn screening programs). This program involves the extraction of a few drops of blood from the heel of newborns and analyzing them using a test. This test detects the probability of having the disease, that is, it does not give a definitive diagnosis it does detect possible cases. A study was carried out using a mathematical model to find out the cost-effectiveness of this early detection test from the perspective of the National Health System in Spain, that is, to find out if the health benefits of applying it to all newborns in Spain would offset its economic cost. The results indicate that, depending on the number of cases with the disease among newborns (incidence) and the cost of the screening test, newborn screening for this disease could be a cost-effective option in Spain compared to the current option, diagnosing children once they have symptoms. Therefore, epidemiological studies are necessary to determine the incidence of the disease in Spain since this data, for which there is uncertainty, can make the results of the analysis change significantly. In summary, the study presented in this report concludes that, based on the cost-effectiveness criterion, the screening test in newborns for severe combined immunodeficiency in Spain could only be recommended if it had a certain cost and if the incidence in Spain was high enough to justify the economic cost.

Resumen

Introducción

La inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) [CIE-10: D81.0, D81.1, D81.2] engloba un grupo de enfermedades hereditarias, monogénicas, poco frecuentes, caracterizadas por una profunda disminución de linfocitos T periféricos funcionales. La incidencia mundial se estima alrededor de 1:50.000-1:100.000 nacidos vivos, con diferencias regionales y una mayor incidencia entre poblaciones con tasas altas de consanguinidad. La IDCG tipo ADA, debida al déficit de adenosina desaminasa (ADA), es una de las variantes más prevalentes.

La IDCG es habitualmente asintomática al nacer y la sintomatología clínica suele aparecer en los primeros meses de vida. Los pacientes presentan una mayor susceptibilidad a las infecciones oportunistas por bacterias, hongos, virus y protozoos.

El diagnóstico incluye, entre otras pruebas, la citometría de flujo y pruebas genéticas. El tratamiento se basa en el uso de profilaxis antimicrobiana continua y terapia de reemplazamiento de inmunoglobulinas, entre otros. Es importante la detección temprana para evitar la exposición a virus y las vacunas de microorganismos vivos atenuados. La curación definitiva requiere trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TPH). La terapia génica ha demostrado ser eficaz, entre otros, para pacientes con déficit de ADA.

Sin tratamiento, la IDCG suele conllevar infecciones graves, fenómenos autoinmunes y la muerte, generalmente en el primer año de vida. Los pacientes trasplantados libres de infección tienen una supervivencia del 95%. La mayor supervivencia se da en pacientes trasplantados a una edad de 3,5 meses o inferior.

En la actualidad es posible el cribado neonatal de la IDCG basado en la cuantificación de los niveles de círculos de escisión del receptor del linfocito T (TREC) mediante técnicas cuantitativas de reacción en cadena de la polimerasa (qPCR); otros cribados que están siendo pilotados cuantifican TREC y los círculos de escisión de recombinación kappa (KREC). En España la IDCG solo forma parte del programa de cribado neonatal en Cataluña.

Objetivos

Objetivos principales:

- Informar sobre los estudios de coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG identificados tras la revisión sistemática de la literatura.
- Evaluar el coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG desde la perspectiva del SNS en España.

Objetivos secundarios:

- Estimar el impacto presupuestario que supondría la incorporación del cribado neonatal de la IDCG en el SNS.
- Describir las consideraciones éticas, sociales, legales y organizacionales más relevantes en relación con la inclusión de esta tecnología.

Metodología

Revisión sistemática de estudios de coste-efectividad

Se realizó una revisión sistemática de estudios de coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG. En febrero de 2019 se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos electrónicas MEDLINE, EMBASE y *Web of Science* desde la fecha de inicio en cada base de datos hasta ese momento. Se utilizaron filtros de evaluaciones económicas; no se aplicaron restricciones por idiomas ni limitación temporal en la búsqueda.

Dos revisores seleccionaron de forma independiente los estudios. Se seleccionaron evaluaciones económicas completas en las que se comparaba cribado poblacional de la IDCG mediante la técnica de qPCR para la cuantificación de TREC o TREC+KREC frente a no cribado en neonatos. Para ser incluidos, las medidas de resultado debían ser la ratio coste-efectividad incremental (RCEI) o los costes y efectividades de las alternativas en comparación. Solo se incluyeron estudios en español o inglés.

Se evaluó la calidad metodológica de los estudios incluidos mediante los criterios de Drummond et al. La extracción de datos de los estudios incluidos fue llevada a cabo por un revisor y comprobada por un segundo revisor. Las discrepancias entre revisores fueron resueltas por consenso o con la ayuda de un tercer revisor. La información recopilada fue resumida a través de una síntesis narrativa con tabulación de resultados de los estudios incluidos.

Análisis de coste-efectividad e impacto presupuestario

Se realizó la adaptación a nuestro contexto de la evaluación económica publicada por Chilcott et al. Este estudio fue elegido para la adaptación a España tras valorar su relevancia y credibilidad, y contactar con los autores del modelo. Se trata de un árbol de decisión donde se evaluó el cribado neonatal de la IDCG mediante cuantificación de TREC frente a no cribar. La población de estudio son todos los neonatos nacidos en España en un año. El horizonte temporal es toda la vida del paciente. El análisis se realiza desde la perspectiva del SNS, donde solo se incluyen costes directos sanitarios. Las medidas de resultados son AVG y AVAC.

Los parámetros epidemiológicos y de uso de recursos se tomaron fundamentalmente de las mismas fuentes utilizadas por Chilcott et al. y fueron validadas por un equipo de expertos españoles, aunque en la medida de lo posible se utilizaron datos disponibles de estudios realizados en población española. Los costes unitarios provienen de fuentes españolas. Los costes se expresaron en euros de 2019.

Los resultados se combinaron mediante la RCEI, la cual se comparó con el umbral de coste-efectividad recientemente estimado para España por Vallejo et al. entre 20.000 y 25.000 €/AVAC. Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos.

De forma complementaria se realizó un análisis de impacto presupuestario que informa del coste que supondría para el SNS la incorporación de la IDCG al programa nacional de cribado neonatal en España.

Aspectos organizativos, éticos, sociales y/o legales

Se realizaron búsquedas sistemáticas de artículos en las siguientes bases de datos electrónicas: MEDLINE, EMBASE y *Web of Science*. Se establecieron criterios de inclusión y exclusión. La extracción de datos de los documentos incluidos fue llevada a cabo utilizando hojas electrónicas en formato Word diseñadas ad hoc. Se realizó una revisión narrativa para la redacción de los resultados teniendo en cuenta criterios de relevancia, coherencia y triangulación de datos y/o fuentes.

Resultados

Revisión sistemática de estudios de coste-efectividad

La búsqueda electrónica y manual permitió identificar e incluir seis evaluaciones económicas. Las perspectivas explicitadas fueron variadas, siendo la del sistema sanitario la más habitual. El horizonte temporal se

definió como toda la vida del paciente. Como medida de resultado cinco estudios evaluaron AVG y tres estudios evaluaron AVAC.

En cinco estudios las RCEI variaban de 14.352 € a 28.438 € por AVAC o por AVG (euros de España de 2019), es decir, están en el entorno de lo que se suele considerar coste-efectivo en la literatura para algunos países. Otro de los estudios estimó una RCEI muy elevada, 332.360 dólares canadienses por AVG (189.907 €/AVG). En este último estudio se concluye que el cribado neonatal de la IDCG no es coste-efectivo. En el resto de estudios se concluye que el cribado neonatal de la IDCG es coste-efectivo, aunque dos de ellos resaltan que hay incertidumbre en algunas pruebas científicas que afectan a los resultados del coste-efectividad y recomiendan un proyecto piloto para obtener datos más precisos en sus países (en Europa).

Análisis de coste-efectividad e impacto presupuestario

Teniendo en cuenta los parámetros utilizados en el modelo, el cribado neonatal permitiría diagnosticar entre 6,9 y 8,1 casos de IDCG, dependiendo de la incidencia de IDCG al año en España; disminuiría también el número de casos detectados tras síntomas y la mortalidad debida a IDCG. En comparación con la alternativa actual (no cribar), el cribado neonatal de la IDCG sería más costoso y más efectivo en términos de AVG y AVAC. Las RCEI estimadas están por debajo del umbral de coste-efectividad de 25.000 €/AVAC cuando el coste de la prueba de cribado es 4 € y por encima de dicho umbral cuando el coste es 6 €. Cuando el coste de la prueba de cribado es 5 € la RCEI está por debajo del umbral si asumimos una incidencia de la IDCG de 1:50.000 y por encima si asumimos una incidencia de 1:60.000.

El análisis de sensibilidad muestra que la tasa de descuento, el coste de la prueba de cribado y la incidencia de la IDCG afectan notablemente a los resultados del modelo. Para una incidencia de la IDCG de 1:50.000 y un coste de la prueba de cribado de 5 €, la probabilidad de que el cribado neonatal de la IDCG sea coste-efectivo estaría cercana al 40%. Esto es un reflejo de la incertidumbre en torno a la incidencia.

Se estima que la inclusión de la IDCG en el programa de cribado neonatal en España supondría para el SNS un impacto presupuestario neto en 5 años de entre 27,9 millones de euros (si el coste de la prueba de cribado es 4 €) y 39,1 millones de euros (si el coste de la prueba es 6 €), cuando la incidencia de la IDCG 1:50.000.

Aspectos organizativos, éticos, sociales y/o legales

El cribado de IDCG cumple la mayoría de los criterios aceptados para guiar la selección de enfermedades susceptibles de ser incluidas en el programa de cribado neonatal. Los beneficios del cribado consisten en la reducción de la morbi-mortalidad y las discapacidades asociadas en los recién nacidos a quienes se detecte IDCG y la reducción de la carga familiar y social. La supervivencia es muy elevada cuando el trasplante se realiza antes de los 4 meses de vida y no hay historia previa de infección. En cuanto a los riesgos, los falsos positivos y la detección de formas variantes de la enfermedad u otros subtipos de linfopenia de células T secundarias podrían conllevar preocupación y ansiedad en los padres, así como pruebas adicionales que no hubieran sido necesarias de no realizarse el cribado. Sin embargo, algunos recién nacidos se beneficiarán del diagnóstico temprano de estas patologías encontradas de forma adicional.

El cribado poblacional de la IDCG es factible y tiene una trayectoria de implementación amplia en el mundo. En Cataluña se incluyó la IDCG en su programa de cribado neonatal desde enero de 2017. La implementación del cribado para IDCG requiere la valoración de la existencia de recursos para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de forma precoz puesto que los retrasos pueden influir en el pronóstico de los recién nacidos. Además, se requiere la revisión de requisitos organizacionales, de calidad y de información. No se ha encontrado ninguna consideración legal relevante que suponga una barrera para la implementación del cribado neonatal de la IDCG.

Conclusiones

- La mayoría de las evaluaciones económicas publicadas concluyen que el cribado neonatal de la IDCG parece ser coste-efectivo aunque existe incertidumbre. Los dos estudios realizados previamente en Europa, en Reino Unido y Países Bajos, recomiendan estudios piloto con el fin de conocer la incidencia de la enfermedad, ya que este es un parámetro clave que condiciona el coste-efectividad.
- La evaluación económica realizada para España, comparando el cribado neonatal de la IDCG con la alternativa de no cribar desde la perspectiva del SNS, estima varias RCEI que, dependiendo de la incidencia de la IDCG y del coste unitario de la prueba de cribado, entre otros factores, están por encima o por debajo del

umbral de coste-efectividad o disponibilidad máxima a pagar por un AVAC.

- Cuando el coste de la prueba de cribado es 4 € (o menos), incluir la IDCG en el programa de cribado neonatal es una opción coste-efectiva para un umbral de 25.000 €/AVAC.
- Cuando el coste de la prueba de cribado es 6 € (o más), incluir la IDCG en el programa de cribado neonatal no es una opción coste-efectiva para un umbral de 25.000 €/AVAC.
- Cuando el coste de la prueba de cribado está en torno a 5 €, el coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG depende de la incidencia de la IDCG asumida, siendo coste efectiva si es 1:50.000 y no coste-efectiva si es 1:60.000.
- Todos estos resultados deben ser analizados teniendo en cuenta la alta incertidumbre debido al desconocimiento de la incidencia real de la IDCG en España.
- Se estima que la introducción de la IDCG en el programa de cribado neonatal tendría un impacto presupuestario neto en 5 años para el SNS que varía de 27,9 millones de euros (incidencia de la IDCG 1:50.000, coste de la prueba de cribado 4 €) a 39,1 millones de euros (incidencia de la IDCG 1:50.000, coste de la prueba de cribado 6 €).

Recomendaciones

- Suponiendo que la incidencia de la IDCG en España fuera 1:50.000, la introducción de esta enfermedad en el programa de cribado neonatal sería recomendable desde el punto de vista del coste-efectividad y teniendo en cuenta una disponibilidad a pagar máxima de 25.000 €/AVAC, siempre y cuando el coste de la prueba por determinación fuera 5 € o menos.
- Suponiendo que la incidencia de la IDCG en España fuera 1:60.000, la introducción de esta enfermedad en el programa de cribado neonatal sería recomendable desde el punto de vista del coste-efectividad y teniendo en cuenta una disponibilidad a pagar máxima de 25.000 €/AVAC, siempre y cuando el coste de la prueba por determinación fuera 6 € o menos.
- Si la incidencia de la IDCG en España fuera inferior a 1:60.000, la introducción de esta enfermedad en el programa de cribado neonatal no sería recomendable desde el punto de vista del coste-efectividad y teniendo en cuenta una disponibilidad a pagar máxima de 25.000 €/AVAC.
- Puesto que el coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG y el impacto presupuestario que supondría para el SNS

dependen del coste unitario de la prueba de cribado, se recomienda establecer mecanismos de negociación centralizados o coordinados que garanticen un coste por determinación eficiente, sostenible y similar en todo el territorio nacional, independiente del número de pruebas realizadas.

- De implementarse el cribado neonatal de la IDCG en el programa nacional, se recomienda evaluar su coste-efectividad e impacto en el medio y largo plazo.

Summary

Introduction

Severe combined immunodeficiency (SCID) [ICD-10: D81.0, D81.1, D81.2] encompasses a group of rare, monogenic, inherited diseases characterized by a profound decrease in functional peripheral T lymphocytes. The global incidence is estimated around 1: 50,000-1: 100,000 live births, with regional differences and a highest incidence among populations with high consanguinity rates. ADA-SCID, type of SCID due to adenosine deaminase deficiency (ADA), is one of the most prevalent variants.

SCID is usually asymptomatic at birth and clinical symptoms usually appear in the first months of life. Patients are more susceptible to opportunistic infections by bacteria, fungi, viruses, and protozoa.

The diagnosis includes, among other tests, flow cytometry and genetic testing. The treatment is based on the use of continuous antimicrobial prophylaxis and immunoglobulin replacement therapy, among others. Early detection is important to avoid exposure to viruses and live attenuated microorganism vaccines. Definitive cure requires hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Gene therapy has proven to be effective, for patients with ADA deficiency and others.

Without treatment, SCID usually leads to serious infections, autoimmune phenomena, and death, usually in the first year of life. The patients with a transplant and free of infection have a 95% survival. The greatest survival occurs in transplanted patients at an age of 3.5 months or younger.

Currently, neonatal screening of SCID is possible based on the quantification of levels of T-cell receptor excision circles (TREC) by quantitative polymerase chain reaction (qPCR) techniques; other screening programs that are being piloted quantify TREC and κ -deleting recombination excision circles (KREC). In Spain, the SCID is only part of the neonatal screening program in Catalonia.

Objectives

Main objectives:

- To report the cost-effectiveness of neonatal screening of SCID after a systematic review of published studies.

- To evaluate the cost-effectiveness of neonatal screening of SCID from the perspective of the Spanish National Health System (NHS).

Secondary objectives:

- To estimate the budgetary impact of the inclusion of the neonatal screening of SCID in the Spanish NHS.
- To describe the most relevant ethical, social, legal and organizational considerations in relation to the inclusion of this technology.

Methods

Systematic review of cost-effectiveness

A systematic review of the cost-effectiveness of neonatal screening of SCID was performed. A systematic search of the electronic databases MEDLINE, EMBASE and Web of Science was carried out from the start date in each database up to February 2019. Economic evaluation filters were used; no restrictions by language or date were applied.

Two reviewers independently selected the studies. Complete economic evaluations were selected in which screening of the SCID using the qPCR technique for the quantification of TREC or TREC + KREC was compared with no screening in neonates. In order to be included, the outcome measures had to be the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) or the costs and effectiveness of the alternatives in comparison. Only studies in Spanish or English were included.

The methodological quality of the included studies was evaluated using the criteria by Drummond et al. Data extraction from included studies was carried out by a reviewer and checked by a second reviewer. Discrepancies between reviewers were resolved by consensus or with the help of a third reviewer. The information collected was summarized through a narrative synthesis with tabulation of the results of the included studies.

Cost-effectiveness analysis and budgetary impact

The economic evaluation published by Chilcott et al was adapted to our context. This study was chosen for adaptation to Spain after assessing its relevance and credibility, and contacting the authors of the model. It is a decision tree where the neonatal screening of SCID by means of quantification of TREC was evaluated against no screening. The study

population is all infants born in Spain in one year. The time horizon is the entire life of the patient. The analysis is carried out from the perspective of the Spanish NSH, where only direct health costs are included. The outcome measures are life years (LY) gained and quality-adjusted life years (QALY).

Epidemiological and resource use parameters were mainly taken from the same sources used by Chilcott et al. and validated by a team of Spanish experts, although data available from studies conducted in the Spanish population were used as far as possible. The unit costs come from Spanish sources. The costs were expressed in Euros of 2019.

The results were combined using the ICER, which was compared with the recently estimated cost-effectiveness threshold for Spain by Vallejo et al. between €20,000 and €25,000 per QALY. Deterministic and probabilistic sensitivity analyzes were performed.

In addition, a budget impact analysis was carried out that reports the cost that the incorporation of SCID in the neonatal screening program in Spain would entail for the Spanish NHS.

Organizational, ethical, social and/or legal aspects

Systematic searches of articles in the following electronic databases were performed: MEDLINE, EMBASE and Web of Science. Inclusion and exclusion criteria were established. Data extraction from the included documents was carried out using electronic sheets in Word format designed ad hoc. A narrative review was conducted to write the results taking into account criteria of relevance, coherence and triangulation of data and/or sources.

Results

Systematic review of cost-effectiveness

The search led to include six economic evaluations. The perspectives explicitly stated were varied, the health system being the most common. The time horizon was defined as the patient's entire life. Five studies used LY and three studies used QALY as outcome.

In five studies the ICER ranged from €14,352 to €28,438 per QALY or per LY (Spanish Euros of 2019), that is, they are in what is usually considered cost-effective in the literature for some countries. Another study estimated a very high ICER, 332,360 Canadian dollars per LY (€189,907 per LY). This last study concludes that the neonatal screening of the IDCG is not cost-effective. The rest of the studies concluded that the neonatal screening of the SCID is cost-effective, although two of them

highlight that there is uncertainty in the scientific evidence that affects the results of the cost-effectiveness and recommend a pilot project to obtain more precise data in their countries (in Europe).

Cost-effectiveness analysis and budgetary impact

Taking into account the parameters used in the model, the neonatal screening would allow the diagnosis of between 6.9 and 8.1 cases of SCID, depending on the incidence of SCID per year in Spain; it would decrease the number of cases detected after symptoms and mortality due to SCID as well. Compared to the current alternative (not screening), neonatal screening of SCID would be more expensive and more effective in terms of LY and AVACs. The estimated ICERs are below the cost-effectiveness threshold of €25,000 per QALY when the cost of the screening test is €4 and above this threshold when the cost is €6. When the cost of the screening test is €5, the ICER is below the threshold if we assume an incidence of SCID of 1:50,000 and above if we assume an incidence of 1:60,000.

The sensitivity analysis shows that the discount rate, the cost of the screening test and the incidence of the SCID significantly affect the results of the model. For a SCID incidence of 1:50,000 and a screening test cost of €5, the probability that neonatal screening is cost-effective would be close to 40%. This is a reflection of the uncertainty surrounding the incidence.

It is estimated that the inclusion of SCID in the neonatal screening program in Spain would mean for the Spanish NHS a net budgetary impact in 5 years of between €27.9 million (if the cost of the screening test is €4) and €39,1 million (if the cost of the test is €6), when the incidence of SCID 1:50,000.

Organizational, ethical, social and/or legal aspects

SCID screening meets most of the accepted criteria to guide the selection of the diseases that may be included in the neonatal screening program. The benefits of screening are the reduction of morbidity, mortality and associated disabilities in newborns with detected SCID and the reduction of family and social burden. Survival is very high when the transplant is performed before 4 months of life and there is no previous history of infection. Regarding the risks, false positives and the detection of variants or other subtypes of secondary T-cell lymphopenia could lead to concern and anxiety in parents, and also additional tests that would not have been necessary had the screening not been performed. However, some newborns will benefit from the early diagnosis of these additionally found pathologies.

The SCID screening is feasible and has a broad implementation worldwide. In Catalonia SCID is included in its neonatal screening program since January 2017. The implementation of screening for SCID requires the assessment of the available resources for the early diagnosis and treatment of the disease since delays can influence the prognosis of newborns. In addition, the review of organizational, quality and information requirements is required. No relevant legal consideration has been found to pose a barrier to the implementation of neonatal screening of IDCG.

Conclusions

- Most of published economic evaluations conclude that the neonatal screening of the SCID seems to be cost-effective, although there is uncertainty. The two studies previously carried out in Europe, in the United Kingdom and The Netherlands, recommend pilot studies in order to know the incidence of the disease, since this is a key parameter that determines the cost-effectiveness.
- The economic evaluation carried out for Spain, comparing the neonatal screening of the SCID with the alternative of not screening from the perspective of the Spanish NHS, estimates several ICER that, depending on the incidence of SCID and the unit cost of the screening test, among other factors, are above or below the cost-effectiveness threshold or maximum willingness to pay for a QALY.
- When the cost of the screening test is €4 (or less), including the SCID in the neonatal screening program is a cost-effective option for a threshold of €25,000 / QALY.
- When the cost of the screening test is €6 (or more), including the SCID in the neonatal screening program is not a cost-effective option for a threshold of €25,000 / QALY.
- When the cost of the screening test is around €5, the cost-effectiveness of neonatal screening for SCID depends on the assumed incidence of SCID, being cost effective if it is 1:50,000 and not cost-effective if it is 1:60,000.
- All these results must be analyzed taking into account the high uncertainty due to ignorance of the real incidence of SCID in Spain.
- It is estimated that the introduction of SCID in the neonatal screening program would have a net budgetary impact in 5 years

for the Spanish NHS that varies from €27.9 million (incidence of SCID 1:50,000, cost of the screening test €4) to €39.1 million (incidence of SCID 1:50,000, cost of screening test €6).

Recommendations

- Assuming that the incidence of SCID in Spain was 1:50,000, the introduction of this disease in the neonatal screening program would be recommended from the point of view of cost-effectiveness and taking into account a maximum willingness to pay of €25,000 per QALY, as long as the cost of the test per determination was €5 or less.
- Assuming that the incidence of SCID in Spain was 1:60,000, the introduction of this disease in the neonatal screening program would be recommended from the point of view of cost-effectiveness and taking into account a maximum willingness to pay of €25,000 per QALY, as long as the cost of the test per determination was €6 or less.
- If the incidence of SCID in Spain were less than 1:60,000, the introduction of this disease in the neonatal screening program would not be recommended from the point of view of cost-effectiveness and taking into account a maximum willingness to pay of €25,000 per QALY.
- Since the cost-effectiveness of the neonatal screening of SCID and the budgetary impact that it would entail for the Spanish NHS depend on the unit cost of the screening test, it is recommended to establish centralized or coordinated negotiation mechanisms that guarantee an efficient, sustainable and similar cost per determination throughout the national territory, regardless of the number of tests carried out.
- If the neonatal screening of SCID was implemented in the national program, it is recommended to evaluate its cost-effectiveness and impact in the medium and long term.

I. Introducción

I.1. Problema de salud

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) comprenden un grupo de enfermedades del sistema inmunológico, generalmente de herencia monogénica [1]. La inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) [CIE-10: D81.0, D81.1, D81.2], la forma más grave de IDP, engloba un grupo de enfermedades hereditarias, monogénicas, poco frecuentes, caracterizadas por una profunda disminución de linfocitos T periféricos funcionales. En la última clasificación de IDP se han descrito 17 defectos moleculares causantes de IDCG, con una herencia que puede ser ligada al cromosoma X o autosómica recesiva [1]. Dependiendo del defecto genético, también puede estar presente un defecto primario en el número de linfocitos B circulantes y generalmente los pacientes con IDCG presentan bajos niveles de inmunoglobulinas y de producción de anticuerpos. En función de la afectación en el número de linfocitos B periféricos se clasifican de acuerdo al fenotipo inmunológico en 2 categorías principales: IDCG con ausencia de células T pero presencia de células B (IDCG T-B+) o IDCG con ausencia de ambos (IDCG T-B-). Ambos grupos incluyen diversas formas, con o sin células NK (*Natural Killer*) [1,2]. Como consecuencia de los profundos defectos de la inmunidad celular y humoral, el organismo se vuelve extremadamente vulnerable a las infecciones.

Hasta hace pocos años se estimaba que la incidencia global de la IDCG era de 1:100.000 nacidos vivos. Sin embargo, datos recientes a raíz de la instauración de programas de cribado neonatal revelan una incidencia de alrededor de 1:50.000 – 1:60.000 nacidos vivos en determinados contextos, con diferencias regionales y una mayor incidencia entre poblaciones con tasas altas de consanguinidad [3]. En España la incidencia es desconocida salvo por un estudio retrospectivo realizado en Cataluña donde se estimó en 1:57.000 (datos no publicados) [4] o un estudio realizado en Andalucía que la estimó en 1:34.000 [5].

La enfermedad afecta más a los varones debido a la variante ligada al X (IDCG T-B+*NK*-) por déficit de cadena gamma común (variante más prevalente de entre las IDCG), aproximadamente un 30% de los pacientes identificados con IDCG tras la implantación de programas de cribado neonatal [6,7] La IDCG tipo ADA, debida al déficit de adenosina

desaminasa (ADA) es otra de las variante más prevalentes con una incidencia de 1 entre 200.000 o 1.000.000 recién nacidos en todo el mundo [8].

Aunque la evolución es variable según el tipo de IDCG, la IDCG es habitualmente asintomática al nacer y los síntomas suelen aparecer en los primeros meses de vida, tras la paulatina desaparición de los anticuerpos maternos transplacentarios. Suele cursar con retraso del crecimiento, infecciones graves de aparición temprana (neumonía, meningitis y/o sepsis), candidiasis recurrente o persistente, generalmente oral, y diarrea crónica. Los tejidos linfoides, en particular ganglios linfáticos y amígdalas, suelen estar ausentes y en las radiografías de tórax no suele observarse sombra tímica. Los pacientes presentan una mayor susceptibilidad a las infecciones oportunistas por bacterias, hongos, virus y protozoos, destacando por su frecuencia *Pneumocystis jirovecii*, *Candida spp*, *Cryptosporidium spp* y numerosos virus. Los pacientes pueden presentar también manifestaciones no infecciosas como enfermedades autoinmunes o de otro tipo como alopecia, enteropatía, erupciones cutáneas (IDCG por déficit de cadena gamma común, IDCG por déficit de JAK3 o síndrome de Omenn) o proteinosis alveolar pulmonar (IDCG por déficit de ADA). Dependiendo de la forma de IDCG, los neonatos pueden desarrollar manifestaciones no inmunológicas como déficit del desarrollo neurológico, anomalías hepáticas (IDCG por déficit ADA), esqueléticas (deficiencia de ADA), sordera neurosensorial (disgenesia reticular, deficiencia de ADA o de RAC2), o microcefalia con retraso del desarrollo neurológico (deficiencia de ADN ligasa IV, deficiencia de Cerunnos, deficiencias de PRKDC) [1,2,7,9–13].

I.2. Descripción y uso actual de la tecnología

I.2.1. Diagnóstico y tratamiento de la IDCG

El diagnóstico incluye, entre otras pruebas, la citometría de flujo, el estudio de proliferación linfocitaria y pruebas genéticas. El diagnóstico se basa en la evidencia de linfopenia y en la ausencia o disminución profunda del número de linfocitos T, generalmente del número de linfocitos T vírgenes (linfocitos T que expresan el marcador CD45RA) [14]. En algunas ocasiones los pacientes pueden presentar valores incluso normales de linfocitos T, a menudo por la presencia de linfocitos T de origen materno y en otras ocasiones debido a la existencia de un

síndrome de Omenn. En el 30-50% de los casos se produce paso transplacentario de linfocitos T de origen materno (denominado prendimiento materno) mientras que el síndrome de Omenn es causado por una expansión de linfocitos autólogos autoreactivos [1,14,15]. En ambos casos los linfocitos T circulantes tienen un fenotipo predominantemente de memoria (expresan el marcador CD45R0). Los niveles de células B y NK circulantes pueden ayudar a definir mejor la causa subyacente de la IDCG que puede confirmarse mediante una prueba genética [1,2].

Una vez diagnosticados, el tratamiento se basa en el uso de profilaxis antimicrobiana continua, terapia de reemplazamiento de inmunoglobulinas y medidas estrictas de higiene para evitar infecciones. Es importante, además, la detección temprana para evitar la exposición a citomegalovirus (incluyendo la leche materna y productos sanguíneos no irradiados) y evitar las vacunas de microorganismos vivos atenuados. En caso de ser necesario, es también importante el uso de productos sanguíneos irradiados para evitar una enfermedad de injerto contra huésped. Sin embargo, la curación definitiva requiere una reconstitución inmune, lograda con frecuencia mediante trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TPH). La terapia génica ha demostrado ser eficaz para pacientes con déficit de ADA y para la IDCG ligada al X y se está ensayando en otras inmunodeficiencias primarias. Muchos pacientes con deficiencia de ADA han sido tratados con terapia de sustitución enzimática (TES) previo al tratamiento definitivo con TPH o terapia génica [2,9,12,13,16–20].

Sin tratamiento, la IDCG suele conllevar infecciones graves y la muerte antes de los dos años de edad, generalmente en el primer año de vida. La supervivencia tras el TPH ha aumentado sensiblemente en los últimos años. Los pacientes trasplantados libres de infección, independientemente del tipo de donante, tienen una supervivencia del 95%. Además de la ausencia de infección, es importante la edad a la que se realiza el TPH, con una mayor supervivencia en pacientes trasplantados a una edad de 3,5 meses o inferior [19–21].

1.2.2. Cribado de la IDCG

En la actualidad es posible el cribado neonatal de la IDCG basado en la cuantificación de los niveles de círculos de escisión del receptor del linfocito T (TREC) mediante técnicas cuantitativas de reacción en cadena de la polimerasa (qPCR) en muestras de sangre seca del talón recogidas en papel absorbente al nacer [22].

Un informe realizado por Avalia-t sobre la seguridad y efectividad del cribado neonatal de la IDCG dentro del marco de las actividades de la RedETS (fecha de búsqueda: octubre 2017) concluyó que (transcripción):

La evidencia sobre la efectividad de los programas de cribado neonatal de la IDCG es de baja calidad metodológica y se basa en estudios de carácter observacional y en ocasiones de programas piloto.

La IDCG presenta un periodo de latencia suficiente como para que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado. Además, dispone de un tratamiento eficaz, que resulta más efectivo en fase de latencia que en fase sintomática. Sin embargo, la prueba de cribado presenta un reducido valor predictivo positivo (VPP).

Antes de la puesta en marcha de un programa de cribado es necesario establecer un protocolo adecuado que maximice la sensibilidad y especificidad de la prueba, en el que se detallen, entre otros, los puntos de corte para cada población y laboratorio.

Por último, es necesario el establecimiento de un sistema de información basado en resultados pertinentes relevantes y fiables que permitan evaluar si las actividades o procesos desarrollados dentro de un programa de cribado se ajustan a las necesidades de salud, tanto desde la perspectiva de la población como del sistema sanitario. Esta información servirá de ayuda para la medición de la consecución de los objetivos, el establecimiento de prioridades y para la toma de decisiones.

También es objeto de estudios piloto la detección de TREC y KREC (círculos de escisión de recombinación kappa) como parte de la prueba de cribado de la IDCG. Este método podría aumentar la tasa de petición de nueva muestra debido a los falsos positivos que resultan de aplicarla, aunque ha sido menos estudiada que el método basado solo en TREC [22].

Aunque existen estudios de coste-efectividad realizados en otros países (p. ej. Reino Unido, Estados Unidos, Canadá), no es posible asegurar la transferibilidad de sus resultados a otros contextos [23–26] y no se ha identificado ninguna evaluación económica completa realizada en España.

En España actualmente son 7 las enfermedades que forman parte del programa poblacional de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de la cartera común básica de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud (SNS): hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística, deficiencia de acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena media (MCADD), deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), acidemia

glutárica tipo I (GA-I) y anemia falciforme [27]. Inicialmente solo formaban parte del programa poblacional de cribado neonatal dos de ellas, hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. Las restantes se han incorporado siguiendo, entre otros, criterios de efectividad y coste-efectividad a partir de informes realizados por la RedETS [28].

En España se han llevado estudios piloto del cribado de la IDCG en Sevilla y Madrid [5,29,30]. La IDCG solo forma parte del programa de cribado neonatal en Cataluña (desde enero de 2017).

I.3. Justificación de la evaluación

El objetivo de este informe es complementar el informe sobre la efectividad clínica emitido por Avalia-t, mediante la realización de un estudio de coste-efectividad en el que se evalúe el cribado neonatal poblacional de la IDCG frente a no cribar desde la perspectiva del SNS; además de describir las consideraciones éticas, sociales, legales y organizacionales más relevantes en relación con la inclusión de esta tecnología.

Este informe de evaluación se realiza a petición de la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación del Ministerio de Sanidad.

II. Objetivos

II.1. Objetivos principales

- Informar sobre los estudios de coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG identificados en una revisión sistemática de la literatura.
- Evaluar el coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG desde la perspectiva del SNS en España.

II.2. Objetivos secundarios

- Estimar el impacto presupuestario que supondría la incorporación del cribado neonatal de la IDCG en el SNS.
- Describir las consideraciones éticas, sociales, legales y organizacionales más relevantes en relación con la inclusión de esta tecnología.

II.3. Preguntas de investigación

Coste-efectividad:

- ¿Es coste-efectivo el cribado neonatal poblacional de la IDCG de acuerdo a los estudios publicados hasta ahora?
- ¿Es coste-efectivo el cribado neonatal poblacional de la IDCG en España?

Aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales:

- ¿La introducción de la IDCG en el programa de cribado neonatal en España daría lugar a nuevos problemas éticos, de pacientes, sociales, legales u organizacionales?

III. Metodología

Se realizó una revisión sistemática sobre el coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG. Se desarrolló y puso en práctica un protocolo que recogía la metodología y que recibió el visto bueno del solicitante del informe. Se realizó una evaluación económica desde la perspectiva del SNS tomando como base la publicada para Reino Unido [26].

III.1. Revisión sistemática del coste-efectividad

III.1.1. Criterios de selección de estudios

Los artículos localizados fueron sometidos a los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Tabla 1. Criterios de selección de evaluaciones económicas		
Criterio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Diseño de estudio	<ul style="list-style-type: none">- Evaluaciones económicas completas, es decir, aquellas en las que se comparan tanto costes como resultados de al menos dos alternativas.	<ul style="list-style-type: none">- Evaluaciones económicas parciales- Análisis de impacto presupuestario- Protocolos de estudios sin resultados, resúmenes de congresos, cartas al editor, artículos de discusión o editoriales.
Población	<ul style="list-style-type: none">- Neonatos	<ul style="list-style-type: none">- Otra población
Intervención	<ul style="list-style-type: none">- Cribado poblacional de la IDCG mediante la técnica de qPCR para la cuantificación de TREC o TREC+KREC	<ul style="list-style-type: none">- Cribado mediante el método ELISA
Comparador	<ul style="list-style-type: none">- No cribado	
Medidas de resultado	<ul style="list-style-type: none">- Ratio coste-efectividad incremental (RCEI) o costes y efectividad de todas las alternativas en comparación.	
Idioma	<ul style="list-style-type: none">- Inglés, español	<ul style="list-style-type: none">- Otros idiomas
Tipo y año de publicación	<ul style="list-style-type: none">- Artículos, informes de ETS- Sin límite de fechas	<ul style="list-style-type: none">- Cartas al editor, resúmenes de congresos

III.1.2. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección

Se realizaron búsquedas sistemáticas de artículos en las bases de datos electrónicas MEDLINE, EMBASE y Web of Science desde el comienzo de las bases de datos hasta febrero de 2019. Las estrategias de búsqueda fueron adaptadas al lenguaje de cada base de datos bibliográfica (véase anexo 1). Los términos de búsqueda se agruparon en torno a los términos *neonatal screening* y *severe combined immunodeficiency*, y se utilizaron filtros de evaluaciones económicas. No se aplicaron restricciones por idiomas ni en las fechas de búsqueda. Las referencias bibliográficas fueron guardadas en una base de datos mediante el programa Reference Manager v.10 (Thomson Scientific, EE. UU.).

También se realizó una búsqueda manual en los listados bibliográficos de las revisiones identificadas y se estableció una alerta en EMBASE para identificar nuevos estudios publicados a lo largo de 2019.

Dos revisores, uno de ellos economista, seleccionaron de forma independiente los estudios a partir de la lectura de los títulos y resúmenes localizados a través de la búsqueda de la literatura. Aquellos artículos seleccionados como relevantes fueron analizados de forma independiente por los dos revisores a partir del documento completo, que los clasificaron como incluidos o excluidos de acuerdo con los criterios de selección especificados. Los dos revisores contrastaron sus opiniones y cuando hubo dudas o discrepancias éstas fueron resueltas mediante consenso o con la ayuda de un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

III.1.3. Evaluación crítica de la calidad metodológica

La revisión de la calidad metodológica de los estudios incluidos fue realizada de forma independiente por dos revisores. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados. Para la valoración de la calidad se emplearon los criterios de Drummond et al. [31].

III.1.4. Extracción y síntesis de datos

La extracción de datos de los estudios incluidos fue realizada por un revisor y comprobada por un segundo revisor. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

Los datos extraídos fueron los relacionados con la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, financiación, etc.), con el diseño y metodología y con los resultados del estudio (perspectiva, horizonte temporal, costes, efectividad, RCEI, umbral de coste-efectividad, análisis de sensibilidad). Estos datos fueron recogidos en hojas electrónicas en formato Excel (Microsoft) diseñadas *ad hoc*.

La información recopilada fue resumida a través de una síntesis narrativa con tabulación de resultados de los estudios incluidos. Se presentan los costes de cada alternativa y las ratios en unidades monetarias originales, así como la conversión a euros de España de 2019 mediante el CCEMG – EPPI-Centre Cost Converter [32,33]. Los resultados son presentados siguiendo las recomendaciones de PRISMA [34].

III.2. Análisis económico

III.2.1. Evaluación económica

III.2.1.1. Adaptación de un modelo al contexto español

Se realizó la adaptación a nuestro contexto de la evaluación económica publicada por Chilcott, Bessey, et al. de la Universidad de Sheffield en formato informe en 2017 [26] y como artículo en 2019 [35]. Este estudio fue elegido para la adaptación a España tras valorar su relevancia y credibilidad mediante el instrumento de Caro et al. [36] (Anexo 2), valorar su transferibilidad mediante el dominio de evaluación económica de la herramienta de ayuda para la adaptación de informes de ETS de EUnetHTA [37], y contactar con los autores del modelo.

La evaluación económica de Chilcott et al. se considera relevante al evaluar la población, intervenciones (prueba de cribado basado en TREC con punto de corte en 20 copias/ μ L) y medidas de resultado de interés

según el protocolo diseñado para este informe, y por ser el contexto en el que se evaluó la tecnología, el NHS, suficientemente similar al SNS español. Además el estudio es creíble tal y como se expone más adelante en los apartados de métodos y resultados.

La constatación de que el modelo de Chilcott et al. cumplía con los criterios definidos previamente en nuestro protocolo, se había desarrollado en un soporte informático accesible (Microsoft Excel), y la disposición de los autores a compartir su modelo, hizo que se decidiera adaptar a España este modelo en lugar de desarrollar uno *de novo*. Los autores del informe original han colaborado en todo momento durante el proceso de adaptación, compartiendo el modelo matemático en su versión de 2019, actualizado y mejorado con posterioridad a la publicación de su informe en 2017 [26,35].

Para la adaptación del modelo fue necesario revisar la evidencia más actual y datos provenientes del contexto español. Además se ha tenido en cuenta la guía para la evaluación económica de tecnologías sanitarias en el SNS español por López-Bastida et al. [38]. El anexo 3 recoge las principales diferencias entre nuestro modelo y el modelo realizado por Chilcott para Reino Unido. Los métodos y resultados del estudio se presentan a continuación según las recomendaciones metodológicas estándares [39].

Se realiza, por tanto, una evaluación económica completa en la que se comparan los costes y resultados de añadir el cribado del IDCG al programa nacional de cribado neonatal mediante un modelo analítico previamente validado.

III.2.1.2. Población

La población de estudio son todos los neonatos nacidos vivos en España que tienen acceso potencial a un programa de cribado [40]. En el modelo se analizan, para mayor detalle aunque sin abandonar la suficiente simplificación que supone un modelo, dos subgrupos de sujetos con IDCG (aquellos con IDCG debido a déficit de ADA por un lado, y por otro lado, todas las demás formas de IDCG), aunque los resultados se presentan de forma agregada.

En la medida de lo posible se han utilizado parámetros de incidencia de la IDCG y otros parámetros epidemiológicos del contexto español. Cuando estos datos no estaban disponibles se recurrió a estudios epidemiológicos internacionales.

III.2.1.3. Ámbito

El ámbito asistencial es aquel donde se realiza la prueba del talón en el neonato. Se recomienda hacer esta prueba antes del alta hospitalaria o en el hogar entre las 48 y las 72 horas de vida en el caso de altas precoces. Los análisis clínicos por los laboratorios de referencia del programa de cribado neonatal, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes se realizan en el ámbito hospitalario.

III.2.1.4. Perspectiva

El análisis se realiza desde la perspectiva del SNS, donde solo se incluyen costes directos sanitarios (CDS).

III.2.1.5. Alternativas comparadas

Se comparan las alternativas “cribado neonatal universal de IDCG mediante qPCR” frente a “no cribar”. Las alternativas en comparación han sido elegidas teniendo en cuenta la situación actual en España. En Cataluña el programa de cribado incluye la IDCG mediante la cuantificación de TREC mediante qPCR (PerkinElmer) desde 2017. En el resto del país la IDCG no forma parte del programa de cribado neonatal público. En el caso base se asume que el cribado neonatal de la IDCG, de ponerse en marcha en España, tendría las características del programa de cribado de Cataluña, es decir, basado en la cuantificación de TREC, dado que esta metodología ha demostrado su efectividad y ha sido implementada en otros países [3]. No obstante, en el análisis de sensibilidad se tendrán en cuenta parámetros (costes y falsos positivos) que evalúen como alternativa el cribado mediante cuantificación de TREC+KREC, ya que este método está siendo utilizado en estudios piloto y es comercializado en España.

III.2.1.6. Horizonte temporal y tasa de descuento

El horizonte temporal es toda la vida del paciente (máximo 100 años). Tanto los costes como los años de vida son descontados con una tasa de descuento anual del 3%, siguiendo las recomendaciones metodológicas nacionales [38]. Siguiendo las recomendaciones de la guía metodológica en España y de la mayoría de las guías en Europa, se prueban otras tasas en el análisis de sensibilidad [41]. En concreto se probaron los valores utilizados en el modelo de Chilcott et al. para Reino

Unido, es decir, 3,5% para costes y 1,5% para efectos, así como los valores 0% y 5% [38].

III.2.1.7. Medidas de resultado

Se realiza un análisis coste-efectividad en el que se toma como medida de resultado los AVG y un análisis coste-utilidad en el que se toma como medida de resultado los AVAC. Éstas son medidas de salud genéricas, es decir, no específicas para una enfermedad concreta, que permiten una comparación transparente y generalizada de la relación de costes y beneficios de diferentes intervenciones y políticas de salud.

III.2.1.8. Estimación de parámetros de efectividad y otros parámetros clínicos

Para la selección de los valores de los parámetros considerados en el modelo se contó con la información recopilada en el informe de ETS realizado por Avalia-t para RedETS [22], la evaluación económica de Chilcott et al., los resultados de la revisión sistemática de evaluaciones económicas contenida en este informe (primer objetivo), otras publicaciones identificadas manualmente o a partir de la búsqueda estructurada y revisión cuasi-sistemática de parámetros necesarios para el modelo, datos facilitados por los responsables del programa de cribado neonatal en Cataluña y opiniones de expertos. Se exploró la posibilidad de utilizar el Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias (REDIP) y el registro de la *European Society for Immunodeficiencies* (ESID) que, sin embargo, fueron descartados por no aportar datos para el modelo.

Se ejecutó una estrategia de búsqueda, actualizada en noviembre de 2019, en la base de datos MEDLINE y MEDLINE in Process (OvidSP), con el objetivo de localizar estudios de cualquier tipo sobre IDCG realizados en España. El detalle de la estrategia usada puede ser consultado en el anexo 4. Esta búsqueda estructurada se complementó con otros estudios identificados durante búsquedas manuales y otros estudios facilitados por expertos colaboradores.

Con el fin de contextualizar el modelo a nuestro ámbito más próximo y al mismo tiempo mantener la comparabilidad con Chilcott et al., el cual utiliza las fuentes de información más recientes y generalizables, se priorizó el uso de valores provenientes del programa de cribado neonatal de IDCG de Cataluña, publicados [4] o informados mediante comunicación personal, con algunas excepciones. Cuando

estos no estaban disponibles se utilizaron valores tomados del modelo de Chilcott et al., el cual a su vez los tomaba de la literatura o del ámbito de Reino Unido o de otros estudios recientemente publicados (más detalles en el apartado de resultados).

III.2.1.9. Estimación de utilidades

Se ejecutó una estrategia de búsqueda, actualizada en noviembre de 2019, en la base de datos MEDLINE y MEDLINE in Process (OvidSP), con el objetivo de localizar utilidades relacionadas con IDCG específicamente o con inmunodeficiencias primarias en general. El detalle de la estrategia usada puede ser consultado en el anexo 5. Esta búsqueda permitió concluir que no hay datos de utilidades de niños para esta población u otra similar en España. A pesar de la falta de datos, es conveniente hacer el esfuerzo de ajustar los años de vida por la calidad de vida dado que lo contrario subestimaría las ventajas del tratamiento temprano que permite el cribado. Para capturar las preferencias de la sociedad por la salud y siendo pragmáticos, se decidió utilizar los mismos valores utilizados en el modelo original de Chilcott et al., que a su vez se basan en el cuestionario EQ-5D-3L. Se aplicaron dos utilidades distintas dependiendo de si el diagnóstico fue temprano o tardío, siendo la utilidad del primer caso superior a la utilidad del segundo caso. El modelo supone que las utilidades (calidad de vida) se mantienen durante toda la vida y solo dependen del hecho de haber recibido diagnóstico y tratamiento tempranos.

III.2.1.10. Estimación del uso de recursos y costes

Los costes se incorporaron en el modelo como uso de recursos multiplicado por el coste unitario correspondiente. Sólo se incluyeron costes directos sanitarios dado que el análisis se realiza desde la perspectiva del SNS. Entre los costes directos sanitarios se incluyó: coste de prueba de cribado, otras pruebas, seguimiento de resultados positivos, personal de laboratorio y consultas con especialistas, coste de diagnóstico de IDCG, variantes y otros síndromes, coste de seguimiento a lo largo de la vida, coste de trasplante y de terapia génica, coste de cuidados críticos y otros tratamientos (incluidos antibióticos, inmunoglobulinas, entre otros), coste de retraso en el desarrollo, etc.

El uso de recursos y los costes unitarios del programa de cribado y posterior diagnóstico fueron tomados de la experiencia que se tiene en Cataluña, donde la tecnología es provista por PerkinElmer. El uso de

recursos posterior (tratamiento y seguimiento) se tomó de Chilcott et al. principalmente, que a su vez utiliza distintas fuentes de información. El uso de recursos fue revisado por expertos que dieron su aprobación mayoritariamente desde la perspectiva del SNS español de acuerdo a su opinión y experiencia. Los costes utilizados provienen de distintas fuentes, todas ellas nacionales, e incluyen tarifas oficiales y contabilidad hospitalaria. El coste unitario de los complementos nutricionales se expresa en PVP sin IVA. El coste unitario de los medicamentos se expresa en PVL sin IVA. Ambos se obtuvieron de la base de datos BotPlus [42]. Cuando fue posible se tuvo en cuenta la media de los costes de aquellas CC. AA. para las que se obtuvo datos. En algunos casos ha sido necesario establecer supuestos ante la falta de datos disponibles.

Los costes se expresaron en euros de 2019. Cuando fue necesario se ajustó teniendo en cuenta el índice de precios al consumo (IPC) mediante la herramienta de conversión de rentas del Instituto Nacional de Estadística [<http://www.ine.es/calcula>].

III.2.1.11. Elección del tipo de modelo

Se diseñó un modelo de tipo árbol de decisión ya que este tipo de modelo es suficiente para representar enfermedades que se caracterizan por eventos sin recurrencia y horizonte temporal limitados [43].

III.2.1.12. Estructura y supuestos del modelo

Se adaptó el árbol de decisión desarrollado por Chilcott et al. a nuestras necesidades de acuerdo a los objetivos y protocolo planteados para evaluar el coste-efectividad del cribado de la IDCG en España.

El modelo representa el curso de la enfermedad desde la entrada en el modelo (nacimiento) hasta la muerte del sujeto, incluyendo las fases de cribado o no cribado, diagnóstico, y tratamiento, y tiene en cuenta la epidemiología de la enfermedad, sus consecuencias tanto si es diagnosticada y tratada a tiempo como si no lo es, en términos de costes y efectos sobre la salud.

El modelo toma la forma de un árbol de decisión con dos ramas principales donde comparamos las dos estrategias: “cribado neonatal de IDCG” (rama superior) frente a “no cribar” (rama inferior) (Figura 1). Para los pacientes que sobreviven al tratamiento, se utiliza una tabla de mortalidad, por sexo y grupo de edad [44], con un horizonte temporal de 100 años para estimar los costes y los AVAC en el largo plazo.

En la rama inferior se representa la alternativa “no cribar”, donde la probabilidad de tener la IDCG coincide con la prevalencia al nacimiento de IDCG. Los neonatos con IDCG y sin antecedentes familiares conocidos tendrán síntomas con un diagnóstico tardío y con un alto riesgo de mortalidad antes y después del tratamiento. Los supervivientes tendrán costes a largo plazo y resultados de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) asociados con un tratamiento tardío. Una parte de los pacientes con IDCG puede ser diagnosticada sin tener síntomas, principalmente debido a tener antecedentes familiares. Estos sujetos, aun teniendo un diagnóstico temprano, pueden morir antes del tratamiento. Los supervivientes tras tratamiento tendrán costes y CVRS similares al diagnóstico temprano.

Los sujetos con IDCG se separan en dos grupos: aquellos con IDCG debido a déficit de ADA (IDCG-ADA) y aquellos con todos los demás tipos de IDCG. Esta separación se debe a las particularidades de la IDCG-ADA y a la necesidad de mantener un modelo suficientemente simplificado. El tratamiento más efectivo en ambos tipos de pacientes es el TPH, aunque no siempre es posible. Los pacientes con IDCG-ADA cuentan además con el TES y con la terapia génica si no se encuentra un donante familiar compatible para poder realizar TPH. Las opciones de supervivencia son distintas dependiendo del tipo de IDCG.

En la rama superior se representa la alternativa “cribado neonatal de IDCG mediante prueba TREC en neonatos”. Los neonatos con IDCG y con un resultado positivo en el cribado recibirán un diagnóstico y tratamiento tempranos. En este caso se asume que los resultados son similares a los de la rama ‘no cribar; con historia familiar’. Para aquellos neonatos con IDCG que no son identificados mediante cribado, aunque la probabilidad de que esto ocurra es pequeña, supondremos que tendrán síntomas que llevarán a un diagnóstico tardío similar a los de la rama ‘no cribar; sin historia familiar’. Esto es un supuesto conservador dado que una parte de estos casos perdidos podrían ser identificados gracias a la historia familiar.

Los neonatos sin IDCG y verdadero resultado negativo en la prueba de cribado tendrán salud normal y no incurrirán en costes adicionales. Los recién nacidos sin IDCG y con un (falso) resultado positivo se someterán a pruebas confirmatorias que identificarán a los pacientes como sanos (falso positivo para IDCG) o como otras linfopenias de linfocitos T distintas de IDCG.

III.2.1.13. Análisis

Se combinaron los resultados estimados de costes y efectividad de las alternativas estudiadas mediante la ratio coste-efectividad incremental (RCEI). De forma genérica se representa de la siguiente manera.

Ecuación 1. Ratio coste-efectividad incremental

$$RCEI = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

Esta ratio indica el coste por AVG o AVAC, donde C representa el coste, E la efectividad, y A y B las dos estrategias en comparación. En el numerador tenemos el coste incremental de cribar frente a no cribar y en el denominador la efectividad incremental obtenida al comparar estas dos alternativas. Se considera que una estrategia es coste-efectiva frente a otra si la RCEI obtenida es inferior al umbral de coste-efectividad por cada unidad de AVAC ganado. En España, este valor ha sido estimado recientemente por Vallejo et al. entre 20.000 y 25.000 €/AVAC [45,46].

Dada la alta incertidumbre de dos de los parámetros (incidencia de la IDCG y coste de la prueba de cribado) y su alto efecto en los resultados del modelo, se presentan un caso base múltiple en lugar de un único caso base como suele ser habitual en el análisis coste-efectividad.

Los análisis se realizaron con el programa informático Microsoft Excel 2013.

Análisis de sensibilidad

Además de presentar un caso base múltiple, se han realizado varios análisis de sensibilidad con el objeto de conocer la robustez de los resultados del modelo y ante la posible incertidumbre de los parámetros.

De forma determinística se variaron aquellos parámetros incluidos en el modelo que mayor incertidumbre generaban a priori, tomando valores extremos basados en datos publicados, a partir de la consulta con expertos, o bien variando en \pm la desviación estándar o $\pm 20\%$ de la media. Los valores utilizados pueden verse en el apartado de resultados.

Se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico donde se evaluaron los resultados del modelo y su incertidumbre cuando todos los parámetros eran variados al mismo tiempo. Se especificaron distintas distribuciones de probabilidad según el tipo de parámetro: distribución

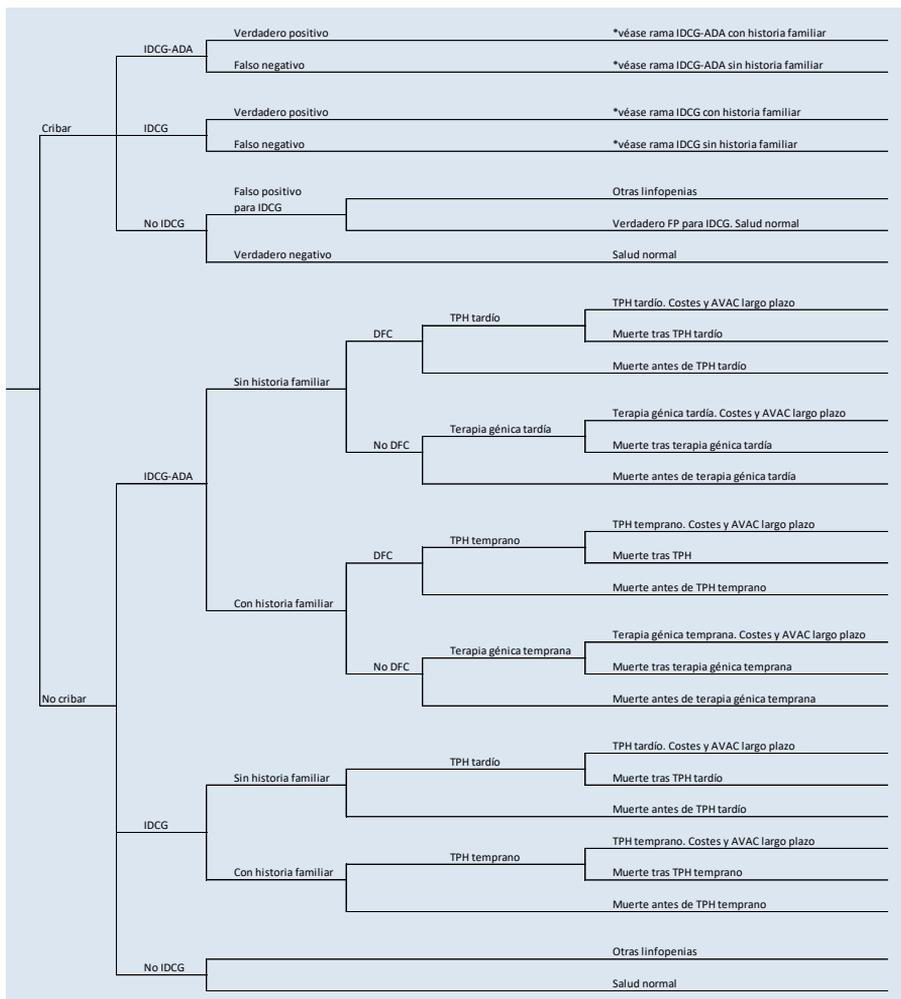
beta para las incidencias, sensibilidad y especificidad de pruebas, proporciones y otras probabilidades, y también para las utilidades; distribución gamma para el uso de recursos (días de tratamiento), y en algún caso puntual distribución lognormal. Las distribuciones beta son adecuadas para representar parámetros que varían entre 0 y 1 como es el caso de las probabilidades y las utilidades. Simulaciones de Monte Carlo de 10.000 iteraciones permitieron obtener el plano coste-efectividad probabilístico y la curva de aceptabilidad coste-efectividad (CACE). Se informa de valores medios, desviación estándar e intervalos de confianza (percentiles 0,025 y 0,975) de las simulaciones. De forma complementaria se presentan varias CACE para distintos escenarios de interés.

Validación del modelo

Se realizaron tres tipos de validación: validez de apariencia, validez interna, y validez cruzada [47]. No se realizaron validación externa ni validación predictiva debido a la falta de datos. A continuación se dan más detalles sobre la validación.

- Validez de apariencia: Con la ayuda de expertos se confirmó que las características fundamentales de las alternativas y del curso de la enfermedad y los posibles tratamientos descritos en el modelo de Chilcott et al., y por tanto, la estructura del modelo, se correspondían con la realidad epidemiológica española y del programa de cribado neonatal de la IDCG en Cataluña. Los supuestos asumidos en el modelo también fueron aprobados por los autores del informe, y validados mayoritariamente por el panel de expertos/revisores externos. Previamente, los autores del modelo ya habían realizado una validación de la estructura interna del modelo y de las variables de entrada y salida del mismo, consultando con sus propios expertos clínicos en la materia.
- Validez interna: Se determinó la validez interna establecida por los autores del modelo original desarrollado para Reino Unido así como la adaptación realizada para España (véase apartado IV.2.1.4.).
- Validez cruzada: Para establecer la validez cruzada del modelo de Chilcott et al. se realizó una comparación de los resultados respecto de los obtenidos por los modelos empleados en las seis evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática (véase apartado IV.2.1.4.).

Figura 1. Árbol de decisión



III.2.2. Análisis de impacto presupuestario

Se realizó un análisis de impacto presupuestario que informa del coste que supondría la incorporación de la IDCG en el programa nacional de cribado neonatal. La perspectiva del análisis es la del SNS, por lo que se tuvieron en cuenta los costes relacionados con el cribado, diagnóstico, tratamiento, seguimiento del paciente, y los potenciales ahorros debido al control de la enfermedad.

Se presentan las estimaciones del impacto presupuestario bruto del escenario actual en España, es decir, donde el programa de cribado neonatal no incluye la IDCG (suponemos que en Cataluña no está implementado el cribado neonatal de la IDCG), y un escenario hipotético en el que se implementa la IDCG al programa de cribado neonatal en todo el SNS. A partir de estas dos estimaciones se calcula la diferencia o impacto presupuestario neto anual y acumulado para un horizonte temporal de 5 años tras la implementación del programa.

Al igual que en la evaluación económica, se parte del número de nacimientos en España en 2018 [40] y se asume que se mantiene constante esta cifra para cada uno de los 5 años modelados. Se asume que el 100% de los recién nacidos son sometidos al programa de cribado neonatal en el marco del SNS desde el principio. Para cada año se estima el coste acumulado de cada nueva cohorte de nacidos, de modo que en el primer año solo se tiene en cuenta el coste de los nacidos ese año, mientras que en el segundo año se contabiliza el coste del segundo año de la primera cohorte y el primer año de la segunda cohorte, y así sucesivamente.

El análisis se implementa en el mismo modelo matemático donde se modeliza la evaluación económica, utilizando los valores empleados en el caso base, con la excepción de la tasa de descuento. En el análisis de impacto presupuestario no se aplican tasas de descuento (o se aplica una tasa de descuento del 0%) tal y como recomiendan las guías metodológicas [48].

Se presentan los resultados estimando el impacto presupuestario neto para distintos costes unitarios de la prueba de cribado y para distintas incidencias de la IDCG; también se presenta el impacto neto por comunidades autónomas atendiendo a la proporción de nacimientos de cada región sobre el total nacional.

Los costes se expresan en euros de 2019.

III.3. Aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes

Para la evaluación de los aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes relativos a la tecnología, se ha adaptado el marco evaluativo del Core Model 3.0. de EUnetHTA así como los criterios establecidos por la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (Core Model). Se ha realizado una búsqueda sistemática y una revisión narrativa de la literatura encontrada. Para ello se desarrolló un protocolo detallado que describe las siguientes etapas del proceso: 1) definición del alcance de revisión, 2) descripción de los criterios de selección de los estudios de la revisión, 3) fuentes de información y estrategia de búsqueda de los estudios, 4) extracción, análisis y síntesis de datos.

III.3.1. Alcance de la revisión

El alcance de la evaluación partió de la misma población, intervención y comparación mencionadas anteriormente y exploró las categorías y dominios establecidos en el Core Model 3.0 de EUnetHTA sobre aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales (Core Model) [49,50]. Los aspectos éticos recogen los relacionados con valores, moral, cultura y autonomía del paciente, balance riesgos y beneficios, derechos humanos y dignidad. Los aspectos sociales y relacionados con los pacientes buscan recoger el impacto en la salud, la perspectiva de pacientes y cuidadores, las experiencias de la enfermedad/condición y del uso de la tecnología, las preferencias y medidas de resultado importantes para los pacientes, el auto-manejo del problema de salud, las necesidades de información y apoyo de los pacientes y la aceptabilidad de la tecnología. Los aspectos legales recogen las leyes, normas, protección de datos y regulación de mercado relacionados con la tecnología a evaluar. Los aspectos organizacionales analizan cómo impacta la tecnología en el proceso o flujo de trabajo, la planificación o implementación, las necesidades informativas y formativas, así como en la aceptabilidad por parte de los profesionales del sistema sanitario.

III.3.2. Criterios de selección de estudios

Se incluyeron estudios experimentales y cuasi-experimentales, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y narrativas que cubriesen aspectos éticos, organizativos, sociales y de pacientes, opiniones y editoriales referentes a la población, intervención y comparación mencionadas. Se excluyeron las cartas al editor, resúmenes de congresos, estudios en animales o estudios in vitro. Se incluyeron documentos en español e inglés y se excluyeron otros idiomas.

III.3.3. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección de estudios

Se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas hasta abril de 2019: MEDLINE, EMBASE y WOS. En el anexo 6 se muestra la estrategia de búsqueda. Para la búsqueda bibliográfica no se aplicaron restricciones por idioma.

El proceso de selección de los estudios se realizó por dos revisores de forma independiente que resolvieron en discusión los casos de duda y/o desacuerdos. La selección de los estudios se realizó a partir de los títulos y resúmenes recuperados en las bases de datos según los criterios de selección antes citados.

Los artículos seleccionados como relevantes fueron analizados a texto completo y de forma independiente por los revisores, clasificándolos como incluidos o excluidos según dichos criterios.

III.3.4. Extracción de datos, análisis y síntesis de los hallazgos

La extracción de datos de los estudios incluidos se llevó a cabo por dos revisores. Los datos a extraer fueron los relativos a la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, etc.), metodología (diseño, características de las intervenciones, características de los pacientes) y resultados del estudio relevantes para este informe basado en las categorías y dominios del CoreModel 3.0. Estos datos fueron recogidos en hojas electrónicas diseñadas ad hoc. Se siguieron los criterios de valoración de la calidad de la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias de EUnetHTA. No se valoraron con instrumentos

las revisiones narrativas, las encuestas, ni los documentos basados en opinión de expertos.

Se realizó una síntesis narrativa teniendo en cuenta criterios de relevancia, coherencia y la triangulación de los resultados. La relevancia evalúa hasta qué punto el conjunto de las evidencias y argumentos analizados que apoyan un resultado de la revisión es aplicable al contexto específico de aplicación, teniendo en cuenta la población, el fenómeno de interés y el entorno organizativo y social. La coherencia analizó la medida en la que los hallazgos estaban basados en los estudios analizados y proporciona una explicación razonable a los patrones encontrados en estos datos [51].

III.4. Participación de los grupos de interés

III.4.1. Participación de los pacientes

La implicación de personas afectadas por las intervenciones a evaluar se planteó desde el inicio del proceso de evaluación con el objetivo de que pudieran realizar aportaciones sobre los aspectos relevantes para ellos. Se hizo una llamada a la participación a las grandes federaciones que reúnen a la mayoría de las asociaciones de pacientes, Plataforma de Pacientes y Foro Español de Pacientes. Además, se contactó con asociaciones específicas relacionadas el problema de salud: AEDIP (Asociación Española de Déficit Inmunitarios Primarios) y Federación Española de Enfermedades raras (FEDER). Ambas respondieron positivamente revisando el protocolo. Posteriormente, pudieron realizar la revisión externa del informe preliminar y efectuar alegaciones al mismo. En concreto se presentaron alegaciones de forma conjunta por parte de todas las asociaciones españolas de la enfermedad, AEDIP, Asociación Catalana de Déficit Inmunitarios (ACADIP), Asociación Balear de Déficit Inmunitarios (ABADIP), Asociación Andaluza de Déficit Inmunitarios (ANADIP), y por parte de la organización internacional *International Patient Organisation For Primary Immunodeficiencies* (IPOPI). Además las asociaciones fueron designadas por la FEDER para actuar en su representación por lo que las alegaciones también se emitieron en su nombre. Las alegaciones presentadas junto a la respuesta por parte de los autores del informe se pueden consultar en el anexo 7.

III.4.2. Participación de las sociedades científicas

Se difundió el propósito de realizar este informe entre las sociedades científicas cuya actividad profesional tuviera relación con las intervenciones a evaluar y a través de la Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas. Se buscó a expertos en la tecnología o patología asociada, que contaran con publicaciones científicas indexadas, para invitarles a participar en la elaboración del informe. Tanto los profesionales propuestos por las sociedades científicas como los que disponían de trayectoria científica en el área, fueron invitados a revisar el protocolo, a aportar información adicional, a participar en el procedimiento de identificación de necesidades de investigación, además de revisar el informe final en su estado preliminar.

Por tanto, los responsables de la elaboración de este informe invitaron a participar a las siguientes asociaciones científicas profesionales: Asociación de Economía de la Salud (AES), Asociación Española de Pediatría (AEP), Sociedad Española de Inmunología (SEI), y Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS). De éstas, se recibieron respuestas favorables por parte de las asociaciones que se citan a continuación: AES, AEP, y SEI. Finalmente, se logró la participación por parte de: AEP, y SEI. Posteriormente, pudieron realizar la revisión externa del informe preliminar y efectuar alegaciones al mismo. Las alegaciones presentadas junto a la respuesta por parte de los autores del informe se pueden consultar en el anexo 7.

III.4.3. Participación de la industria

La comunicación de la realización de este informe se difundió hacia la industria a través de FENIN y se contactó explícitamente con algunas industrias proveedoras de la tecnología evaluada. Las empresas que participaron en el proceso fueron las siguientes: PerkinElmer, Roche, CYTOGNOS. En los estadios iniciales del proceso evaluativo, las empresas pudieron realizar una comprobación de datos del protocolo y aportar información adicional de interés. Posteriormente, pudieron realizar la revisión externa del informe preliminar y efectuar alegaciones al mismo. Las alegaciones presentadas junto a la respuesta por parte de los autores del informe se pueden consultar en el anexo 7.

Nota: El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido

final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no necesariamente las de los grupos de interés consultados.

III.5. Necesidades de investigación

Con el objetivo de identificar las necesidades de investigación relacionadas con el cribado neonatal de la ICDG se partió de los resultados obtenidos de la revisión sistemática sobre el coste-efectividad, el desarrollo del propio modelo económico, y la revisión de los aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales. La consulta de las bases de datos ICHOM Standard Sets y COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials) no aportó aspectos adicionales.

IV. Resultados

IV.1. Resultados de la revisión sistemática

IV.1.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica electrónica produjo un total de 121 referencias, de las que quedaron 68 una vez eliminados los duplicados (Figura 2). En la tabla 2 se describen los resultados obtenidos en cada una de las bases de datos electrónicas consultadas. En el anexo 1, pueden consultarse las estrategias de búsqueda y los resultados para cada base de datos.

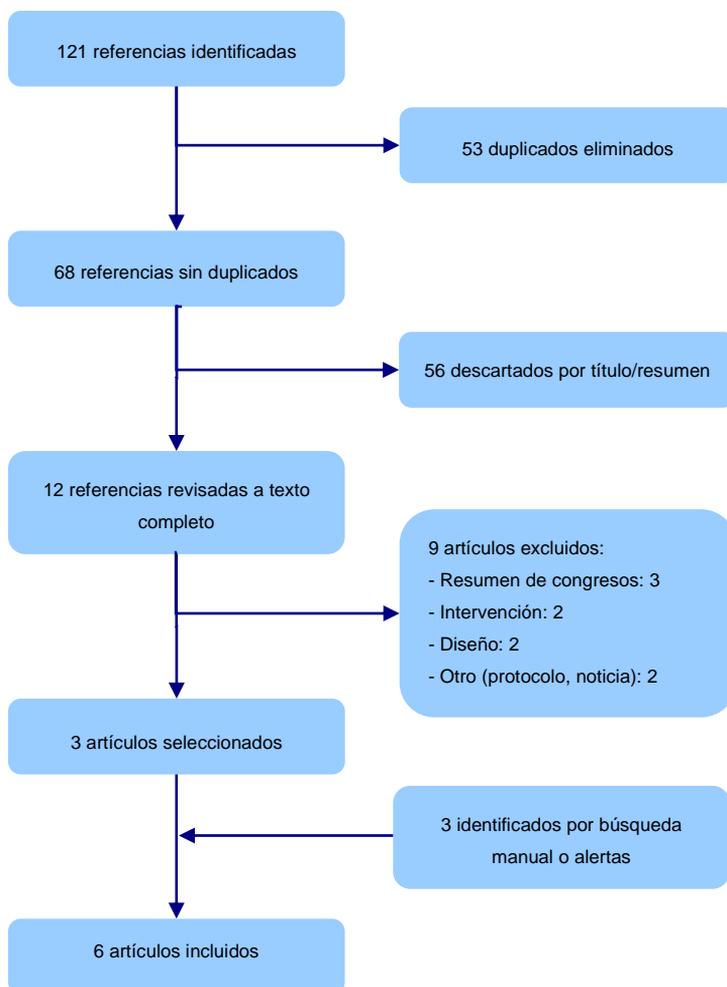
A partir de la lectura de títulos y resúmenes se seleccionaron 12 referencias para su lectura a texto completo, tras la cual se seleccionaron 3 evaluaciones económicas [23–25]. La revisión manual y el sistema de alertas permitió identificar otros tres estudios, un informe realizado por una consultora para la *National Screening Unit* de Nueva Zelanda [52], el publicado originalmente en 2017 por Chilcott et al. para Reino Unido [26] y actualizado en 2019 [35], y un estudio realizado en Países Bajos [53]. Por tanto, finalmente fueron incluidas 6 evaluaciones económicas en la revisión sistemática.

La lista de los artículos excluidos a partir del texto completo está en el anexo 8. Los detalles de los motivos de exclusión de los estudios pueden solicitarse a los autores de este informe.

Tabla 2. Resultados en las bases de datos electrónicas consultadas para la revisión sistemática de evaluaciones económicas

Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha inicial	Fecha acceso	Nº de resultados
MEDLINE	Ovid SP	1946	20/02/2019	36
EMBASE	Elsevier	1974	26/02/2019	49
Web of Science	Clarivate Analytics	1900	26/02/2019	26
TOTAL con duplicados				121
TOTAL sin duplicados				68

Figura 2. Proceso de selección de evaluaciones económicas



IV.1.2. Calidad metodológica de los estudios incluidos

La calidad metodológica de los estudios incluidos, evaluada mediante los criterios de Drummond et al. [31], se recoge en la tabla 3.

Se puede considerar que la pregunta es clara en todos los estudios salvo en el caso del modelo desarrollado por el IHE. En este caso la pregunta de investigación era amplia (galactosemia, tirosinemia tipo I, homocistinuria, anemia de células falciformes, síndrome de anemia falciforme-beta-talasemia, síndrome de anemia falciforme-enfermedad de la hemoglobina C y IDCG) de modo que requiere una lectura sosegada averiguar si el estudio compara el cribado de muchas enfermedades de forma conjunta frente a no cribar o si analiza el coste-efectividad de añadir cada enfermedad una a una al programa de cribado neonatal frente a no cribar esa enfermedad.

En general, la calidad metodológica de los 6 estudios es aceptable. Todos incluyen todos los costes relevantes dada la perspectiva y el horizonte temporal (toda la vida del paciente) adoptados por cada uno de los autores para sus estudios. Únicamente Ding et al. aparentemente no descontaron costes (aunque sí beneficios) [24]. El estudio realizado por van der Ploeg en Países Bajos incluyó la perspectiva social en el análisis de sensibilidad, pero sin llegar a presentar datos [53]. En cuanto a las medidas de resultado, aquellos autores que optaron por medir AVAC justificaron en mayor o menor medida la elección de los valores de las utilidades, las cuales son una limitación en todos los estudios dada la falta de información disponible al respecto.

Todos los autores realizaron un análisis incremental (aunque dos de ellos no informan de la efectividad de las dos alternativas en comparación por separado [24,53] y análisis de sensibilidad. Sin embargo, los detalles de los modelos son escasos salvo en los casos de los informes de Nueva Zelanda [52] y Reino Unido [26]. Esto se debe fundamentalmente a las restricciones de espacio de las revistas. Los modelos son en todos los casos complejos, de modo que a los autores no les fue posible justificar todos los supuestos y fuentes con el nivel de detalle con el que lo hacen Chilcott et al. en un informe de ETS. El de Chilcott et al. es el único modelo que presenta intervalos de confianza de sus estimaciones [26]. El modelo neozelandés también es presentado con bastantes detalles, en cuanto a parámetros y estructura, aunque en apariencia no es tan complejo como el de Chilcott et al.

Tabla 3. Calidad metodológica de las evaluaciones económicas valorada con los criterios de Drummond et al.

Preguntas	Chan 2011	HPCG 2014	Ding 2016	IHE 2016	Chilcott 2017 Bessey 2019	Van der Ploeg 2019
1. ¿Hubo una pregunta bien definida que pudiera responderse?	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	Sí	Sí
2. ¿Se aportó una descripción global de las alternativas que competían entre sí?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
3. ¿Se estableció la efectividad de los programas o servicios?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
4. ¿Se identificaron todos los costes y consecuencias relevantes de cada alternativa?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
5. ¿Se midieron con exactitud los costes y consecuencias en unidades físicas adecuadas?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
6. ¿Se valoraron de forma creíble los costes y consecuencias?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
7. ¿Se ajustaron los costes y consecuencias según la distribución temporal?	Sí	Sí	Parcialmente	Sí	Sí	Sí
8. ¿Se efectuó un análisis incremental de los costes y consecuencias de las alternativas?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
9. ¿Se tomó en cuenta la incertidumbre en las estimaciones de costes y consecuencias?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
10. ¿Incluyó la presentación y discusión de los resultados del estudio todos los temas de interés para los usuarios?	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente

HPCG: Health Partners Consulting Group; IHE: Institute of Health Economics.

IV.1.3. Características de los estudios incluidos

Se incluyeron seis estudios publicados entre 2011 y 2019 (Tabla 4). Dos de ellos fueron realizados en EE. UU. [23,24], uno en Nueva Zelanda [52], uno en Canadá [25], uno en Reino Unido [26,35] y el más reciente en Países Bajos [53]. Solo uno de ellos recibió financiación por parte de la industria proveedora de la tecnología [24].

En todos los estudios se compararon costes y consecuencias de realizar el cribado universal de la IDCG mediante cuantificación de TREC en neonatos frente a no cribar. En cuatro estudios el modelo consistió en un árbol de decisión [24,26,52,53], en un estudio se diseñó un modelo de Markov [25] y en un modelo se combinó árbol y Markov [23]. Todos los estudios incluyeron costes directos sanitarios asociados al uso de recursos de pruebas de cribado, pruebas diagnósticas, pruebas genéticas y de seguimiento, trasplante, visitas, tratamiento con medicamentos, etc. Sin embargo, no todos los estudios lo hacen de la misma manera. Por ejemplo, el estudio neozelandés no modela explícitamente el coste de antibióticos y fármacos inmunosupresores tras trasplante sino que utiliza el coste de seguimiento informado por 8 pacientes [52]. Por su parte Chilcott et al. incluyen el coste de una amplia batería de medicamentos que en el largo plazo solo son requeridos por una parte de la población de acuerdo a estudios observacionales [26].

En cuanto a otros costes, un estudio incluyó además costes directos no sanitarios: servicios educativos y sociales en los casos de secuelas mentales o del desarrollo [25]. Un único estudio incluyó explícitamente costes por pérdida de productividad del paciente, no del cuidador, en el análisis de sensibilidad [53]. Otro estudio incluyó coste de desplazamientos y coste de tiempo de espera y cuidados por parte de los progenitores llamándolo en ambos casos costes directos no sanitarios, aunque lo segundo podría considerarse costes por pérdidas de productividad (CPP) [23]. Por tanto, las perspectivas explicitadas fueron variadas, siendo el sistema sanitario la más habitual.

El horizonte temporal se definió explícita o implícitamente como toda la vida del paciente, variando desde 65 años hasta 100 años. Como medida de resultado cinco estudios evaluaron AVG y tres estudios evaluaron AVAC.

La tabla 5 incluye los valores utilizados en el caso base de cada modelo para algunos de los parámetros clave. Los valores de sensibilidad y especificidad de la prueba de cribado son muy similares entre modelos. La incidencia varía desde 1:49.000 [26] hasta 1:104.215

[52]. Aunque estos últimos autores reconocen que la cifra de incidencia, que está basada en los casos diagnosticados en el país en los últimos 13 años, puede estar subestimada debido a fallecimientos por infección que no se hubiesen diagnosticado [52]. En general, el valor más repetido es el de 1:58.000 [24,25,53]. Con respecto a los costes, llaman la atención, por ser más elevados que en los otros estudios, los costes utilizados en el informe canadiense [25].

Tabla 4. Principales características de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática

Estudio	País	Financiación	Población	Diseño	Alternativas en comparación	Perspectiva del análisis	Horizonte temporal	Descuento	Medidas de eficacia	Costes incluidos
Chan 2011	EE. UU.	National Human Genome Research Institute	Recién nacidos	Modelo: árbol y Markov	Cribado neonatal mediante TREC para detectar IDCG frente a No cribar	Social	70 años	3% costes y beneficios	AVG, AVAC	CDS CDNS* CPP
HPCG 2014	Nueva Zelanda	National Screening Unit (Ministry of Health)	Recién nacidos	Modelo: árbol de decisión	Cribado neonatal mediante TREC para detectar IDCG frente a No cribar	Sistema sanitario público	Toda la vida del paciente	3,5% costes y beneficios	AVG	CDS
Ding 2016	EE. UU. (estado de Washington)	PerkinElmer, Inc.	Recién nacidos	Modelo: árbol de decisión	Cribado neonatal mediante TREC para detectar IDCG frente a No cribar	Sistema sanitario	5 años y toda la vida del paciente	3% solo beneficios	AVG	CDS
IHE 2016	Canadá (Alberta)	Ninguna	Recién nacidos	Modelo de Markov	Cribado neonatal mediante TREC para detectar IDCG frente a No cribar	Pagador público	80 años	5% costes y beneficios	AVG	CDS CDNS
Chilcott 2017 Bessey 2019	Reino Unido	Public Health England	Recién nacidos	Modelo: árbol de decisión	Cribado neonatal mediante TREC para detectar IDCG frente a No cribar	NHS y Personal Social Services	100 años	3,5% costes y beneficios	AVG, AVAC	CDS
Van der Ploeg 2019	Países Bajos	National Institute for Public Health and the Environment	Recién nacidos	Modelo: árbol de decisión	Cribado neonatal mediante TREC para detectar IDCG frente a No cribar	Sistema sanitario (social en análisis de sensibilidad)	65 años	3% costes y beneficios	AVAC	CDS CPP

AVAC: Años de vida ajustados por calidad; AVG: Años de vida ganados; CDNS: Costes directos no sanitarios; CDS: Costes directos sanitarios; CPP: Costes por pérdidas de productividad; IDCG: Inmunodeficiencia combinada grave; HPCG: Health Partners Consulting Group; IHE: Institute of Health Economics; NHS: National Health Service; TREC: T cell receptor excision circle
*Incluyen el coste de tiempo de trabajo perdido por los padres en desplazamientos y cuidados de los niños como coste directo no sanitario.

Tabla 5. Algunos valores (caso base) de parámetros clave considerados en las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática

Estudio	Sensibilidad de la prueba de cribado	Especificidad de la prueba de cribado	Incidencia de IDCG	Coste de la prueba de cribado	Coste de la citometría de flujo
Chan 2011	0,99	0,99	1:75.000	4,22 \$ (EE.UU.)	250 \$, incluye recuento y fenotipado
HPCG 2014	0.999	0.996	1:104.215	5,22 \$ neozelandeses	369,83 \$ (incluye hemograma)
Ding 2016	0,995	0,9997	1:58.000	4,04 \$ (EE.UU.)	250 \$
IHE 2016	0,99	0,99	1:58.000	15.02 \$ canadienses	4.892 \$ canadienses
Chilcott 2017 Bessey 2019	0,99	1*	1:49.000	3,5 £	25 £
Van der Ploeg 2019	1	NI	1:58.000	4,71 € (Holanda)	498 €, incluye visita

IDCG: Inmunodeficiencia combinada grave; HPCG: Health Partners Consulting Group; IHE: Institute of Health Economics; NI: No informado.

*Especificidad global de todo el proceso de cribado incluyendo diagnóstico tras citometría de flujo.

IV.1.4. Resultados de los estudios incluidos

En aquellos estudios en los que se valoraba AVG y AVAC al mismo tiempo no se observó mucha diferencia en las ratios obtenidas para una u otra medida. En cinco de los estudios el rango de valores de las ratios varía de 17.646 €/AVAC a 28.438 €/AVAC (euros de España de 2019), es decir, están en el entorno de lo que se suele considerar coste-efectivo en la literatura y para algunos países. Un sexto estudio estimó una ratio muy elevada, 332.360 dólares canadienses por AVG (189.907 €/AVG).

El primero de los estudios publicados, Chan et al., estimó una RCEI de 27.907 \$/AVAC desde la perspectiva social en EE. UU. En el análisis de sensibilidad probabilístico los autores encontraron que 63.000 \$ es el valor de indiferencia, es decir, que hace que cribar y no cribar sean indiferentes (50% de puntos simulados son coste-efectivos, 50% no son coste-efectivos). Si el umbral de coste-efectividad fuera de 100.000 \$ por AVAC, el cribado neonatal tendría una probabilidad de ser coste-efectivo del 78% [23].

En el estudio en Nueva Zelanda, la RCEI estimada fue de 30.409 \$/AVG. En el análisis de sensibilidad univariante realizado se modificaron la incidencia, la esperanza de vida tras el trasplante en los casos de detección temprana y tardía, el coste del trasplante y la tasa de descuento. La RCEI se reduce a 19.268 \$/AVG considerando una incidencia próxima a la incidencia promedio del estudio piloto realizado en EE. UU. (1:68.709), y alcanzaría un valor mínimo de 8.000 \$/AVG al considerar la incidencia más alta obtenida en dicho estudio piloto (1:34.159). Por el contrario, la RCEI se eleva a 197.000 \$/AVG en el caso en el que la esperanza de vida tras el trasplante en la detección temprana se reduzca a 5 años. Mientras que para esperanzas de vida de 35 años o más, los costes por año de vida ganado son inferiores para la opción de cribar frente a no cribar. La RCEI no es muy sensible a los cambios en el tratamiento explorados. Finalmente la variación en la RCEI es muy sensible a la tasa de descuento ya que la mayoría de los beneficios dependen de la duración de la vida del paciente y al aplicar la tasa de descuento a dichos beneficios éstos resultan ser menos valiosos que los que ocurren a corto plazo. El análisis de diferentes tasas de descuento, entre 0% y 5% para costes y beneficios conduce a una horquilla entre 10.579 y 40.692 \$/AVG [52].

En 2016 Ding et al. publicaron su modelo, financiado en parte por PerkinElmer, en el que solo incluían costes directos sanitarios y estimaban el coste-efectividad del cribado en el estado de Washington,

EE. UU. La RCEI estimada fue de 35.311 \$/AVG. Según el análisis de sensibilidad univariante todas las RCEI quedaron por debajo del umbral de 100.000 \$/AVG y solo para tres variables la RCEI superaba el umbral de 50.000 \$/AVG: probabilidad de supervivencia en IDCG identificada tardíamente, coste de prueba de laboratorio, y prevalencia de IDCG al nacimiento. La variable que mayor impacto tuvo sobre la RCEI fue el coste del tratamiento por niño con IDCG tardíamente diagnosticado y que recibe TPH como primera línea de tratamiento; en este caso la RCEI variaba de 45.526 \$ /AVG a valores negativos [24].

El modelo Markov incluido en el informe de evaluación de tecnologías sanitarias del *Institute of Health Economics* (2016) estimó una RCEI de 332.360,39 \$/AVG desde la perspectiva del pagador público en Alberta, Canadá. Dado el amplio objetivo del modelo (coste-efectividad de añadir una o más combinaciones de 7 enfermedades al programa de cribado neonatal de Alberta), no son muchos los análisis que informan específicamente del coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG. Cuando se varía la diferencia de costes entre trasplante temprano o tardío, la RCEI varía de 332.360 a 427.830 \$/AVG (dólares canadienses). Según el análisis de sensibilidad probabilístico el 100% de las simulaciones se localizaron en el cuadrante noreste [25].

Chilcott et al. publicaron en 2017 el informe realizado para *Public Health England* desde la perspectiva del *National Health Service* y *Personal Social Services*. Las RCEI estimadas son 18.591 £/AVG y 17.642 £/AVAC, con intervalos de confianza en su extremo superior inferiores a 30.000 £ por AVAC o AVG. En el análisis de sensibilidad la RCEI solo supera los 30.000 £/AVAC cuando la *odds ratio* de mortalidad por trasplante (1,05) es superior a la utilizada en el caso base (0,15), cuando la probabilidad de diagnóstico temprano y tardío se igualan (0,5), y cuando se reduce la incidencia de IDCG a la mitad. Los autores realizan varios análisis de sensibilidad probabilísticos. Para el caso base encuentran que el 71% de las simulaciones está por debajo del umbral de 20.000 £/AVAC y que el 99% está por debajo del umbral de 30.000 £/AVAC [26]. En la actualización realizada y publicada por los autores en 2019, la cual utiliza datos epidemiológicos más recientes [54], la RCEI aumenta ligeramente a 18.222 £/AVAC [35].

El estudio más recientemente publicado fue realizado en Países Bajos por Van der Ploeg et al. desde la perspectiva del sistema sanitario. La ratio estimada es de 33.400 €/AVAC (euros de Países Bajos de 2016). Según los autores la RCEI puede variar de dominante (para el mejor escenario posible) a 230.000 €/AVAC (peor escenario posible).

Cuando en el análisis de sensibilidad incluyen los CPP, perspectiva social, las RCEI no cambian (no se presentan datos) [53].

Las conclusiones a las que llegan los autores de los seis modelos se pueden resumir de la siguiente manera. En un estudio, el realizado en Alberta, Canadá, se concluye que el cribado neonatal de la IDCG no es coste-efectivo [25]. En el resto de estudios, 5 de 6 estudios, se concluye que el cribado neonatal de la IDCG es coste-efectivo [23,24,26,52,53], aunque dos de ellos resaltan que hay incertidumbre en algunas pruebas científicas que afectan a los resultados del coste-efectividad y recomiendan un proyecto piloto para obtener datos más precisos en países de Europa [26,53].

Tabla 6. Resultados de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática

Estudio	Moneda y año	Costes		Efectividad		RCEI		Incrementales por 100.000 neonatos*	
		Cribado	No cribado	Cribado	No cribado	Ratio original [IC 95%]	Ratio en € 2019	Coste	Efectividad
Chan 2011	\$ EE. UU. 2003 (o 2005)	14,334449 \$	8,892548 \$	28,684737 AVG 28,684708 AVAC	28,684523 AVG 28,684513 AVAC	25.429 \$/AVG 27.907 \$/AVAC	22320 €/AVG 24495 €/AVAC	544.190 \$	21,4 AVG 19,5 AVAC
HPCG 2014 (1)	NZD (2013/2014)	460.166 \$	157.092 \$	14,0 AVG	4,1 AVG	30.409 \$/AVG	14.352 €/AVG	509.959 \$	16,657973 AVG
Ding 2016 (2)	\$ EE. UU. 2012	965.868 \$	541.397 \$	Diferencia Cribado – No cribado: 12,02 AVG		35.311 \$/AVG	25587 €/AVG	490.151 \$	13,9 AVG
IHE 2016	CAD 2015	20,26 \$	6,36 \$	79,06069 AVG	79,06065 AVG	332.360,39 \$/AVG	189907 €/AVG	1.390.000 \$	4 AVG
Chilcott 2017 (3)	Libra esterlina 2014/15	7.221.277 £	3.977.996 £	431 AVG 412 AVAC	257 AVG 228 AVAC	18.591 £/AVG [12.052; 28.856] 17.642 £/AVAC [11.496; 26.863]	18595 €/AVG 17646 €/AVAC	415.360 £	22,3 AVG 23,6 AVAC
Bessey 2019 (3)	Libra esterlina 2014/15	7,30 millones £	3,96 millones £	410,1 AVAC	226,9 AVAC	18.222 £/AVAC [12.013;27.763]	18223 €/AVAC	427.747 £	23,46 AVAC
Van der Ploeg 2019 (4)	Euros (de Países Bajos) de 2016	921.100 €	530.300 €	Diferencia Cribado – No cribado: 11,7 AVAC		33.400 €/AVAC	28438 €/AVAC	390.800 €	11,7 AVAC

AVAC: Años de vida ajustados por calidad; AVG: Años de vida ganados; CAD: Dólar canadiense; HPCG: Health Partners Consulting Group; IC: Intervalo de confianza; IHE: Institute of Health Economics; NZD: Dólar neozelandés; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental.

Notas:

(*) Estimación propia

(1) Datos para 59.431 sujetos promedio nacidos en un año en Nueva Zelanda

(2) Datos para 86.600 sujetos nacidos en un año en el estado de Washington (EE. UU.). Costes estimados a partir de datos facilitados en el artículo.

(3) Datos para 780.835 sujetos nacidos en Reino Unido en un año. Chilcott 2017 y Bessey 2019 son el mismo estudio

(4) Datos informados para 100.000 neonatos.

IV.2. Análisis económico

IV.2.1. Evaluación económica

IV.2.1.1. Parámetros del estudio

Probabilidades de ocurrencia y efectividad en el corto plazo

Los valores utilizados en el modelo se recogen en las tablas 7 y 8. Todos los valores, incluidos aquellos informados originalmente por expertos en Reino Unido, han sido aceptados mayoritariamente como válidos para España por los expertos españoles que conforman el equipo de trabajo y el grupo de asesores de este informe.

El número de nacimientos (372.777) proviene de las estadísticas nacionales para el año 2019 [40]. La mortalidad independiente de la IDCG se toma de las tasas de mortalidad de la población general (por sexo y edad) según también las estadísticas oficiales para el año 2018 [44].

La incidencia mundial de IDCG está en torno a 1:50.000-1:100.000 [6] aunque los estudios epidemiológicos muestran que existe variabilidad en la incidencia entre regiones [3,6,22]. En Reino Unido la incidencia se estima en 1:49.000 (datos no publicados) aunque podría ser incluso 1:40.000 si se tiene en cuenta los posibles fallecidos antes de diagnóstico (comunicación personal en Chilcott et al.). En California (EE. UU.) la incidencia de IDCG se estimó en 1:49.700 tras dos años de programa de cribado [55] y en 1:65.000 tras 6,5 años [54]. Mientras, los datos agregados de 11 estados en EE. UU. estimaron la incidencia en 1:58.000 [6]. En España, a partir del análisis de los dos primeros años de cribado neonatal de Cataluña se estimó la incidencia de IDCG en 1:130.903 [4]. Sin embargo, los autores de esta publicación esperan que la incidencia aumente una vez se alcance la cifra de 200.000 recién nacidos cribados [4] aunque podría no conocerse la incidencia real hasta no alcanzar el millón de recién nacidos cribados dada la experiencia de California (opinión de experto). Un estudio retrospectivo de los nacidos en Cataluña desde enero de 2010 a diciembre de 2014 (5 años) identificó 7 casos con IDCG (2 con historia familiar), estimando una incidencia de 1:57.000 (datos no publicados, estudio citado en Argudo-Ramírez et al. [4]). En vista de la incertidumbre sobre la incidencia de la IDCG en España, se presenta un caso base doble, estimando resultados tanto para la incidencia de 1:50.000 como para la incidencia de 1:60.000.

Aquellos sujetos con antecedentes familiares suelen ser diagnosticados de forma temprana, obteniendo mejores resultados que aquellos diagnosticados una vez aparecen síntomas. En Reino Unido 25 de 82 casos fueron identificados debido a que tenían antecedentes familiares (comunicación personal en Chilcott et al.). En Cataluña, 2 de 7 casos tenían historia familiar (datos no publicados). En ambos casos supone un 30% de casos con historia familiar. Sin embargo, otros estudios prospectivos han obtenido valores por debajo de esta cifra: 10,71% en Francia [56] y 18% (9 de 50 casos) tras 6,5 años de programa de cribado en California [54]. Por tanto, se decide utilizar 18% como valor para el caso base, mientras que los otros valores serán probados en el análisis de sensibilidad determinístico.

Por otro lado, en Reino Unido, de 82 casos, 14 (17%) tenían IDCG-ADA. En España no hay estimaciones por el momento para este parámetro por lo que se utilizarán los valores de Reino Unido.

Para la incidencia de otras condiciones detectadas por la prueba de cribado se utilizaron los datos obtenidos por el programa de cribado de Cataluña [4] (véase tabla 7), los cuales son similares a los obtenidos en California [54] y utilizados en la actualización del modelo de Chilcott et al. para Reino Unido [35].

También la tasa de positivos detectados con la prueba de cribado se toma de los datos de los dos primeros años del programa de cribado de Cataluña, es decir, un 0,02% [4]. Este valor coincide con el obtenido en California [55] y es inferior al utilizado por Chilcott et al. que a su vez lo toma del estudio de Adams et al. en Reino Unido, 0,04% [57].

Siguiendo el razonamiento utilizado por Chilcott et al [26], si bien los estudios han demostrado que la prueba TREC tiene una sensibilidad de 1, se utilizó una sensibilidad ligeramente inferior de 0,99 para tener en cuenta los falsos negativos que potencialmente podrían darse en un programa de cribado neonatal poblacional. La especificidad del proceso de cribado en general, es decir, incluyendo la citometría de flujo, se estima en 1.

Chilcott et al. en su revisión de la literatura identificó 5 estudios sobre la supervivencia de pacientes con IDCG. Todos los estudios encontraron que la supervivencia es mayor en los pacientes con TPH temprano. Tomaremos los valores de supervivencia para el modelo de la misma fuente utilizada por Chilcott et al., el estudio realizado por Brown et al. en Reino Unido, ya que es el único que explícitamente informa de mortalidad antes y después de TPH [58]. La supervivencia tras trasplante en el grupo de diagnóstico tardío (después de 3,5 meses) es menor en el estudio de Brown et al. que en el resto de los estudios [21,26], quizá

debido a las mejoras en el reconocimiento y tratamiento de la IDCG desde la realización del estudio de Brown et al. (entre 1982 y 2010). De forma análoga a como hace Chilcott et al., la mortalidad tras TPH tardío se representa mediante una distribución beta a partir del número de casos informados en Brown et al. [58]. El modelo utiliza *odds ratios* para estimar la mortalidad antes y después del TPH. Por consistencia en el caso base de nuestro modelo se utilizaron los datos empleados por Chilcott et al. y se probaron valores alternativos en el análisis de sensibilidad determinístico [26,56].

Los pacientes con IDCG-ADA tienen dos opciones de tratamiento que no están disponibles para otros tipos de SCID: la TES y la terapia génica. La TES puede utilizarse para estabilizar a los pacientes antes de TPH o de la terapia génica. Suponemos que la TES no mejora la tasa de supervivencia en pacientes con diagnóstico temprano ya que estos ya tienen una tasa de mortalidad antes de TPH muy baja. En pacientes con diagnóstico tardío, suponemos que la TES reduce la tasa de mortalidad antes de TPH. Utilizamos los valores utilizados en el modelo de Chilcott que fueron informados por un experto en Reino Unido.

La supervivencia tras TPH es mayor en pacientes con donante familiar totalmente compatible que en pacientes con otro tipo de donante. Por tanto, en pacientes con IDCG-ADA sin un donante familiar compatible una alternativa al TPH es la terapia génica Strimvelis®, autorizada por la *European Medicines Agency* (EMA) en 2016 [59]. Para tener en cuenta esta terapia en el modelo se asumen una serie de supuestos. El porcentaje de pacientes con IDCG-ADA que tienen un donante familiar totalmente compatible es informado por expertos y se basa en una cohorte de Reino Unido de 14 casos por lo que es un valor altamente incierto que también será objeto del análisis de sensibilidad. Se asume que las tasas de mortalidad tras TPH en pacientes con IDCG-ADA con donante familiar compatible con diagnóstico temprano o tardío son iguales a las tasas de mortalidad obtenidas para todos los tipos de IDCG por Brown et al.

Las tasas de supervivencia en los ensayos de terapia génica en IDCG-ADA son del 100%. En estos estudios se incluían pacientes con presencia de infecciones por lo que, aunque se excluían pacientes con afectación orgánica significativa, parece razonable suponer que la tasa de supervivencia es la misma tanto si son pacientes con diagnóstico temprano como tardío. Supondremos por tanto una tasa de mortalidad en ambos casos igual a la tasa de mortalidad en el caso de pacientes con diagnóstico temprano con donante familiar.

Por simplicidad, se asume que todas las muertes ocurren en el año posterior al TPH y que aquellos pacientes que sobreviven el año tras el TPH tienen una esperanza de vida equivalente a la de la población general.

La prueba de cribado mediante detección de TREC puede identificar otras condiciones distintas de la IDCG. Estos casos consumirán recursos sanitarios al tener que ser diagnosticados y tratados. En el caso base de asumen los mismos datos y supuestos utilizados en Chilcott et al. y que están basados en resultados del programa de cribado neonatal de EE. UU. y en la opinión de expertos.

Tabla 7. Parámetros utilizados en el modelo: Probabilidades y uso de recursos en el corto plazo

Parámetro	Valor en el caso base	Distribución y valores utilizados en ASP	Fuente
Número de nacimientos en España	372.777	N/A	INE
Incidencia de IDCG	1:50.000	Beta (1; 49.999)	*
	1:60.000	Beta (1;59.999)	
Incidencia de IDCG no diagnosticada	1:521.000	Beta (1,5; 780833)	**
Sensibilidad de la prueba de cribado de la IDCG	0,99	Beta (1567,17; 15,83)	Chilcott 2017; Adams 2014
Incidencia de síndromes	1:32.500	Beta (4; 130000)	Argudo Ramírez 2019
Incidencia de enfermedades secundarias	1:130.000	Beta (1; 130000)	Argudo Ramírez 2019
Incidencia de linfopenia de células T idiopática	1:65.000	Beta (2; 130000)	Argudo Ramírez 2019
Incidencia de resultados positivos en prueba de cribado en nacimientos prematuros (incluidos FP)	1:130.000	Beta (1; 130000)	Argudo Ramírez 2019
Casos positivos presuntos (FP + prematuros) (20 copias/ μ l)	1:14.500	Beta (9;130000)	Argudo Ramírez 2019

Tabla 7. Parámetros utilizados en el modelo: Probabilidades y uso de recursos en el corto plazo

Parámetro	Valor en el caso base	Distribución y valores utilizados en ASP	Fuente
Proporción de variantes y síndromes no diagnosticados al nacimiento	0,33	Beta (7; 14)	Kwan 2013
Proporción de pacientes con IDCG con historia familiar	0,18	Beta (9; 41)	**
Proporción de IDCG-ADA	0,17	Beta (14; 82)	**
Proporción de hermanos donantes compatibles sobre donantes familiares compatibles disponibles para IDCG tipo ADA (el resto recibe terapia génica)	0,25	Beta (3,5,10,5)	**
Mortalidad antes de TPH (diagnóstico tardío)	0,35	Beta (31; 17)	Brown 2011
OR mortalidad antes de TPH (diagnóstico temprano)	0,03	Lognormal (-4,03; 1,05)	Brown 2011
Mortalidad tras TPH (diagnóstico tardío)	0,39	Beta (19; 12)	Brown 2011
OR mortalidad tras TPH (diagnóstico temprano)	0,15	Lognormal (-2,1; 0,6)	Brown 2011
Mortalidad antes de TPH (diagnóstico tardío) en pacientes con IDCG-ADA	0,21	Beta (38, 10)	Brown 2011
OR mortalidad antes de TPH (diagnóstico temprano) en pacientes con IDCG-ADA	0,06	Lognormal (-3,31; 1,07)	Brown 2011
Mortalidad tras TPH en pacientes IDCG-ADA (donante familiar compatible) (diagnóstico tardío)	0,33	Beta (8; 4)	Brown 2011
OR mortalidad tras TPH en pacientes IDCG-ADA (donante familiar compatible) (diagnóstico temprano)	0,11	Lognormal (-2,91; 1,2)	Brown 2011
Mortalidad tras terapia génica en pacientes con IDCG-ADA	0,05	Beta (18; 1)	Brown 2011
Número de días de estancia hospitalaria tras TPH	54,0	N/A	Chilcott 2017
Días en cuidados no críticos, diagnóstico temprano	82,6	Gamma (19,73; 4,19)	**

Tabla 7. Parámetros utilizados en el modelo: Probabilidades y uso de recursos en el corto plazo

Parámetro	Valor en el caso base	Distribución y valores utilizados en ASP	Fuente
Días en cuidados críticos, diagnóstico temprano	3,96	Gamma (1,35; 1,92)	**
Días en cuidados no críticos, diagnóstico tardío	144	Gamma (55,39; 2,6)	**
Días en cuidados críticos, diagnóstico tardío	8,19	Gamma (8,9; 0,92)	**
Días en cuidados no críticos antes de terapia génica, diagnóstico temprano	12,25	Gamma (22,97; 0,53)	**
Días en cuidados críticos antes de terapia génica, diagnóstico temprano	0,25	Gamma (1,94; 0,13)	**
Días en cuidados no críticos antes de terapia génica, diagnóstico tardío	45,7	Gamma (69,72; 0,66)	**
Días en cuidados críticos antes de terapia génica, diagnóstico tardío	4,37	Gamma (5,93; 0,74)	**

*Supuesto; para el análisis de sensibilidad del resto de variables se asume incidencia 1:50.000.

**Comunicación personal citada en Chilcott et al., valores no publicados.

ASP: Análisis de sensibilidad probabilístico; FP: Falso positivo; INE: Instituto Nacional de Estadística; OR: Odds ratio; TPH: Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

Uso de recursos y costes en el corto plazo

Los costes unitarios detallados se recogen más adelante en la tabla 9.

El coste de la prueba de cribado una vez implementada en todo el territorio nacional es incierto dado que por el momento no hay compra centralizada de reactivos y, por tanto, cada CC. AA. negocia de forma independiente con los proveedores. El coste del reactivo de PerkinElmer es aproximadamente 5 € por niño según varias fuentes. Este coste incluiría la calibración, la estimación de TREC inicial y la estimación de beta-actina (utilizada como control interno del test). Puesto que el coste de la prueba no incluye las posibles repeticiones de la prueba, y puesto que el precio puede variar entre CC. AA. dependiendo del número de nacimientos y del poder negociador del comprador, se opta por presentar varios casos bases para distintos costes unitarios de la prueba de cribado neonatal de la IDCG: 4 €, 5 € y 6 €. Otros valores son probados en el análisis de sensibilidad determinístico.

Como la prueba TREC sería una prueba añadida al programa de cribado neonatal, requerirá mano de obra adicional en los laboratorios, que se estima en un técnico de laboratorio trabajando media jornada. El coste salarial de un técnico de laboratorio en el modelo es 25.494 €/año (según tabla salarial para 2019, dato facilitado por el Programa de Cribado Neonatal de Cataluña). En España hay 15 laboratorios de referencia para el cribado neonatal. Por tanto, el coste de personal adicional se estima en 191.205 € al año. El coste de un gabinete UV y una estación de trabajo de PCR es 6000 €. Si los 15 laboratorios de referencia necesitaran adquirir nuevas estaciones esto supondría 90.000 €. Este coste no incluye el coste de instalación. Tanto el coste salarial como el número de centros de referencia son modificados en el análisis de sensibilidad determinístico.

Los recién nacidos con TREC positivo se someterían a una citometría de flujo, prueba que permite discriminar sujetos sanos, casos de IDCG y otras condiciones. A la citometría de flujo sigue un estudio de proliferación linfocitaria y un estudio genético. En Cataluña la prueba genética consiste en un panel de secuenciación masiva que incluye 323 genes [comunicación personal]. Los paneles de pruebas genéticas pueden variar entre CC. AA. y sus costes unitarios también consecuentemente. Por este motivo este coste es variado en el análisis de sensibilidad determinístico. Además, los pacientes tendrían una consulta con un especialista en la unidad de inmunodeficiencias para confirmar el diagnóstico. Este especialista puede ser un pediatra, un pediatra inmunólogo o un experto en inmunodeficiencias. Este procedimiento de pruebas y consultas aplica también cuando el diagnóstico ocurre en ausencia de cribado.

En los primeros años diferentes tipos de medicación son necesarios (inmunoglobulinas, inhibidores ahorradores de esteroides, antibióticos), asociados o no a otros tratamientos. Para el coste del TPH se tiene en cuenta, además del coste del propio trasplante, el coste del número de días de estancia hospitalaria, distinguiendo días de estancia en planta de días de estancia en cuidados críticos. En el caso base se utilizarán los datos de la cohorte GOSH de Reino Unido, la cual permite distinguir pacientes con diagnóstico temprano y tardío. Sin embargo, puede haber diferencias en la práctica clínica que haga que la estancia media en España difiera de la estimada en Reino Unido. Por este motivo esta variable es objeto de estudio en el análisis de sensibilidad, utilizándose para ello, entre otros valores los estimados en Francia por Clement et al. [60].

Un supuesto del modelo está en asumir que la estancia de los pacientes que fallecen antes del TPH y de aquellos no diagnosticados equivale a la mitad de la estancia previa al TPH de los pacientes con diagnóstico tardío de TPH. Se asume que la mitad del tiempo de estancia transcurre en cuidados críticos y la otra mitad en planta.

Como se ha dicho anteriormente, los pacientes con IDCG-ADA pueden ser tratados con terapia génica. La terapia génica no está disponible en España en el momento de escribir este informe. Actualmente solo se administra en Italia, en el *San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (Ospedale San Raffaele)* en Milán [18]. El precio de Strimvelis® es 594.000 € [61]. Se asume que este coste incluye la estancia hospitalaria tras el tratamiento. No se incluye el coste de desplazamiento ni el coste de la estancia de un acompañante [62]. Se supone que la estancia hospitalaria previa al TPH es tal y como se describió anteriormente, diferenciando entre pacientes con diagnóstico temprano y tardío.

Se asume, siguiendo la opinión de expertos, que la TES se administra a los pacientes con diagnóstico tardío durante un mayor número de semanas que a los pacientes con diagnóstico temprano (26 frente a 11), a razón de un vial por semana. Según información facilitada por el Programa de Cribado Neonatal de Cataluña el coste de un vial de adenosina desaminasa pegilada (Revcovi®) es 7.500 €. A este coste habría que añadir el de administración del vial y consulta en el servicio de inmunología.

Probabilidades de ocurrencia y uso de recursos en el largo plazo

La evolución de los resultados a largo plazo (complicaciones y condiciones) de los pacientes tras TPH se basó principalmente en el estudio de Railey et al. [63] (Tabla 8). Este estudio fue elegido porque es el de mayor tamaño muestral diseñado específicamente para buscar diferencias en los resultados en pacientes con TPH temprano frente a tardío [26]. Se asume que los pacientes con IDCG-ADA tras TPH o terapia génica tienen los mismos resultados a largo plazo que los pacientes con IDCG general. La revisión de estudios hecha por Chilcott et al. concluye que los pacientes con diagnóstico temprano tienen mayor probabilidad de tener buena salud o no tener problemas de salud tras el TPH. Esta evolución afecta al uso de recursos y costes.

Con respecto a la discapacidad intelectual, se ha observado en la literatura que la proporción de sujetos que tienen retraso en su desarrollo es mayor entre aquellos con TPH tardío en comparación con TPH

temprano [26,63,64]. Sin embargo, no ha sido posible identificar estudios realizados en España en los que se informe del coste del retraso en el desarrollo o la discapacidad intelectual por grupos de edad [65]. Chilcott et al. en su estudio aproximan el coste de la discapacidad como el coste del autismo con discapacidad leve a partir de un estudio realizado en Reino Unido [66]. Recientemente se ha estimado este coste para España en el marco del proyecto ASDEU siguiendo la misma metodología [67]. El acceso a los datos primarios nos permite estimar el coste directo sanitario anual (es decir, excluyendo costes educativos y sociales) de la población con autismo para España en 2019. El valor medio, 1917 €, es utilizado en el caso base.

En el largo plazo los pacientes con determinados problemas necesitarían de ciertos tratamientos: complementos nutricionales, Ig (de por vida), metilfenidato para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), inmunosupresores ahorradores de esteroides, antibióticos de mantenimiento, refuerzo de TPH [68]. Los tratamientos recibidos por menos del 5% de los sujetos no fueron tenidos en cuenta en el modelo. Se asumió también que los pacientes sin problemas en el largo plazo tenían menos citas de seguimiento. El detalle sobre el número de citas de seguimiento por tipo de profesional sanitario se recoge en la tabla 10.

Los pacientes con diagnóstico tardío necesitan complementos nutricionales en mayor proporción que los pacientes con diagnóstico temprano, posiblemente debido a infecciones antes de TPH que afectaron el sistema digestivo. Se supone que los pacientes tendrán una gastrostomía y que recibirán un 50% de sus necesidades nutricionales durante 2 años en forma de complementos nutricionales [26,69].

Aunque hay estudios que indican que los pacientes con diagnóstico tardío reciben más tratamiento con Ig que los pacientes con diagnóstico temprano, otros estudios no confirman esto, por lo que se asume que la proporción de pacientes que reciben Ig es la misma en pacientes con diagnóstico temprano y en pacientes con diagnóstico tardío [26]. En el modelo de Chilcott et al. se asume que la terapia con Ig es de por vida para un 25% de los casos [26,70]. En el modelo para España mantenemos este valor en el caso base y probamos en el análisis de sensibilidad el escenario en el que los pacientes dejan el tratamiento tras el segundo año (supuesto extremo basado en opinión de expertos).

El tratamiento de mantenimiento con antibióticos es tomado en mayor proporción en los pacientes con diagnóstico tardío en comparación con los pacientes con diagnóstico temprano (29% frente a 24%) [63]. En el modelo de Chilcott et al. se asume que el tratamiento

con antibióticos en ambos casos dura toda la vida del paciente para estas proporciones de pacientes [26]. Al igual que en el caso de las inmunoglobulinas, probamos en el análisis de sensibilidad el escenario en el que los pacientes no toman tratamiento de mantenimiento con antibióticos.

Se supone un tratamiento con medicamentos inmunosupresores ahorradores de esteroides (ciclosporina, tacrolimus y micofenolato de mofetilo) durante los dos primeros años de vida a razón de 2 mg/kg/día [26,68].

Se ha observado TDAH en pacientes con IDCG por lo que se tiene en cuenta el coste del tratamiento con medicamentos (metilfenidato), desde los 5 a los 18 años de edad, y visitas a equipos de salud mental [26].

El coste unitario de complementos nutricionales, Ig, fármacos para TDAH (metilfenidato) y antibióticos, se obtuvo de BotPlus [42]. Para la estimación del uso de complementos nutricionales, Ig, metilfenidato, inmunosupresores ahorradores de esteroides y antibióticos, se tuvo en cuenta el peso de niños y niñas por edad (promedio pesado de mediana asumiendo 50% para cada sexo) a partir de un estudio observacional realizado en España [71].

Los pacientes que recibieron un TPH pueden necesitar nuevos TPH de refuerzo. La probabilidad de necesitar sucesivos TPH es mayor en los pacientes con diagnóstico tardío [26]. La revisión de la literatura realizada por Chilcott concluye que la mayor parte de los TPH adicionales ocurren al poco tiempo del primer trasplante. Se asume que el coste de las sucesivas estancias se incluye en el coste del TPH.

Tabla 8. Parámetros utilizados en el modelo: Proporción de sujetos con condiciones a largo plazo

Parámetro	Valor en el caso base	Distribución y valores utilizados en ASP	Fuente
Requiere inmunoglobulinas	0,25	Beta (9; 27)	Slatter 2007
Requiere medicamentos inmunosupresores (esteroides)	0,056	Beta (4; 67)	Neven 2009
Considerado sano (diagnóstico temprano)	0,88	Beta (36,08; 4,92)	Railey 2009
Considerado sano (diagnóstico tardío)	0,85	Beta (5,5; 10,5)	Railey 2009

Tabla 8. Parámetros utilizados en el modelo: Proporción de sujetos con condiciones a largo plazo

Parámetro	Valor en el caso base	Distribución y valores utilizados en ASP	Fuente
Sin problemas (diagnóstico temprano)	0,49	Beta (20,09; 20,91)	Railey 2009
Sin problemas (diagnóstico tardío)	0,29	Beta (20,3; 49,7)	Railey 2009
Requiere antibióticos de mantenimiento (diagnóstico temprano)	0,25	Beta (10,25; 30,75)	Railey 2009
Requiere antibióticos de mantenimiento (diagnóstico tardío)	0,29	Beta (20,3; 49,7)	Railey 2009
Erupciones persistentes (diagnóstico temprano)	0,23	Beta (9,43; 31,57)	Railey 2009
Erupciones persistentes (diagnóstico tardío)	0,29	Beta (20,3; 49,7)	Railey 2009
TDAH (diagnóstico temprano)	0,16	Beta (6,56; 34,44)	Railey 2009
TDAH (diagnóstico tardío)	0,17	Beta (11,9; 58,1)	Railey 2009
Diarrea (diagnóstico temprano)	0,05	Beta (2,05; 38,95)	Railey 2009
Diarrea (diagnóstico tardío)	0,19	Beta (13,3; 56,7)	Railey 2009
Estatura inferior a tercer percentil (diagnóstico temprano)	0,05	Beta (2,05; 38,95)	Railey 2009
Estatura inferior a tercer percentil (diagnóstico tardío)	0,17	Beta (11,9; 58,1)	Railey 2009
Peso inferior a tercer percentil (diagnóstico temprano)	0,02	Beta (0,82; 40,18)	Railey 2009
Peso inferior a tercer percentil (diagnóstico tardío)	0,17	Beta (11,9; 58,1)	Railey 2009
Verrugas (diagnóstico temprano)	0,11	Beta (4,51; 36,49)	Railey 2009
Verrugas (diagnóstico tardío)	0,16	Beta (11,2; 58,8)	Railey 2009

Tabla 8. Parámetros utilizados en el modelo: Proporción de sujetos con condiciones a largo plazo

Parámetro	Valor en el caso base	Distribución y valores utilizados en ASP	Fuente
Asma (diagnóstico temprano)	0,15	Beta (6,15; 34,85)	Railey 2009
Asma (diagnóstico tardío)	0,16	Beta (11,2; 58,8)	Railey 2009
Retraso en el desarrollo (diagnóstico temprano)	0,05	Beta (2,05; 38,95)	Railey 2009
Retraso en el desarrollo (diagnóstico tardío)	0,18	Beta (12,6; 57,4)	Railey 2009
Reflujo gastroesofágico (diagnóstico temprano)	0,05	Beta (2,05; 38,95)	Railey 2009
Reflujo gastroesofágico (diagnóstico tardío)	0,04	Beta (2,8; 67,2)	Railey 2009
Aversión oral (diagnóstico temprano)	0,02	Beta (0,82; 40,18)	Railey 2009
Aversión oral (diagnóstico tardío)	0,04	Beta (2,8; 67,2)	Railey 2009
Hipertiroidismo (diagnóstico temprano)	0,03	Beta (1,23; 39,77)	Railey 2009
Hipertiroidismo (diagnóstico tardío)	0,01	Beta (0,7; 69,3)	Railey 2009
Trastornos convulsivos (diagnóstico temprano)	0,02	Beta (0,82; 40,18)	Railey 2009
Trastornos convulsivos (diagnóstico tardío)	0,01	Beta (0,7; 69,3)	Railey 2009
Enfermedad de injerto contra huésped	0,04	Beta (4,44; 106,56)	Railey 2009
Parálisis cerebral	0,02	Beta (2,22; 108,78)	Railey 2009
Enfermedad autoinmune	0,02	Beta (2,22; 108,78)	Railey 2009

ASP: Análisis de sensibilidad probabilístico; TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Costes unitarios y estimación de costes agregados

Los costes unitarios proceden de fuentes españolas, fueron tomados de eSalud [72] entre otras fuentes, se expresan en euros de 2019, y se recogen en la tabla 9. El uso de recursos utilizado en el modelo para Reino Unido ha sido aceptado, en general, como válido para España por los expertos que conforman el equipo de trabajo y el grupo de asesores de este informe, con algunas excepciones (véase anexo 3). El uso de recursos y los costes agregados atribuidos a las dos alternativas se recogen en la tabla 10.

Tabla 9. Parámetros utilizados en el modelo: Costes unitarios (€ de 2019)		
Concepto	Coste unitario (€)	Fuente
Prueba de cribado TREC (PerkinElmer) por determinación	4 €, 5 €, 6 €	Distintas fuentes (*)
Citometría de flujo	351,69 €	Comunicación personal (**)
Estudio de proliferación linfocitaria	67,28 €	Comunicación personal (**)
Prueba genética (secuenciación masiva de 323 genes)	650 €	Comunicación personal (**)
Coste salarial anual de un técnico de laboratorio	25.494 €	Comunicación personal (**)
Estación de trabajo PCR/Gabinete UV	6.000 €	Comunicación personal (**)
Trasplante de médula ósea alogénico	75.150 €	eSalud (media varias CC.AA.)
Día de estancia médica en la unidad de inmunodeficiencias	1.186 €	eSalud (CMBD 2015)
Cuidados intensivos pediátricos	2.365 €	eSalud (media de 2 CC.AA.)
Terapia enzimática sustitutiva (Revcovi®), un vial	7500 €	Comunicación personal (**)
Terapia génica (Strimvelis®)	594.000 €	Shahryari 2019
Gastrostomía percutánea radioscopia	1549 €	eSalud Consejería de Salud (2016) Orden de 8 de noviembre de 2016. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía, nº 218, 14 de noviembre de 2016.

Tabla 9. Parámetros utilizados en el modelo: Costes unitarios (€ de 2019)

Concepto	Coste unitario (€)	Fuente
Consulta con especialista en Unidad de Inmunodeficiencias (consulta sucesiva hospital de alta tecnología)	147 €	eSalud Departament de Salut (2013) Ordre SLT/30/2013 de 20 de febrero 2013. Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya nº 6323, 26 febrero 2013.
Servicios especializados de atención a personas con retraso mental	117 €	eSalud Departament de salut (2018). ORDRE SLT/212/2018, de 13 de diciembre. Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya, número 7770, 18 de diciembre de 2018.
Discapacidad leve, todos los grupos de edad (coste anual)	1917 €	Estudio propio (ASDEU)
Inmunosupresores ahorradores de esteroides (cápsulas), coste por mg	0,360 €	BotPlus
Antibióticos hasta 5 años de edad, solución oral, coste por 250 mg	0,083 €	BotPlus
Antibióticos a partir de 6 años de edad, comprimidos, coste por 250 mg	0,062 €	BotPlus
Metilfenidato, coste por mg	0,019 €	BotPlus
Complemento nutricional, coste por kcal	0,012 €	BotPlus
Inmunoglobulinas, coste por gramo	51,54 €	BotPlus

*En el caso base se presentan varias soluciones en función de distintos costes unitarios de la prueba de cribado; en el análisis de sensibilidad determinístico, al analizar las otras variables, se asume que el coste unitario de la prueba de cribado es 5 €.

** Programa de cribatge neonatal de metabolopaties congènites a Catalunya

Tabla 10. Estimación de uso de recursos y costes agregados (€ de 2019)

Categoría	Recurso	Número (de visitas o pruebas)	Coste (€)
Casos presuntos positivos	Citometría de flujo	1	351,69 €
	Estudio de proliferación linfocitaria	1	67,28 €
	Visita a especialista	1	147,00 €
	Total		565,97 €
Diagnóstico de IDCG	Visita a especialista	1	147,00 €

Tabla 10. Estimación de uso de recursos y costes agregados (€ de 2019)

Categoría	Recurso	Número (de visitas o pruebas)	Coste (€)
	Prueba genética	1	650,00 €
	Total		797,00 €
Diagnóstico de variantes	Visita a especialista	1	147,00 €
	Prueba genética	1	650,00 €
	Total		797,00 €
Diagnóstico de síndromes	Visita a especialista	1	147,00 €
	Prueba genética	1	650,00 €
	Total		797,00 €
Seguimiento de otras enfermedades secundarias	Visita a especialista	2	294,00 €
	Citometría de flujo	2	703,38 €
	Total		997,38 €
Seguimiento de síndromes durante 4 años	Visitas a especialistas	8	1176,00 €
	Citometrías de flujo	2	703,38 €
	Total		1879,38 €
IDCG variante, 0-2 años	Visita a especialista	3	441,00 €
IDCG variante, 2-5 años	Visita a especialista	2	294,00 €
IDCG variante, 0-5 años (inmunoglobulinas y antibióticos)	Inmunoglobulinas primer año		1258,60 €
	Inmunoglobulinas segundo año		2062,85 €
	Inmunoglobulinas tercer año		2595,53 €
	Inmunoglobulinas cuarto año		3022,73 €
	Inmunoglobulinas quinto año		3393,52 €
	Antibióticos primer año		15,20 €
	Antibióticos de segundo a quinto año		30,40 €
Seguimiento de IDCG en pacientes que se encuentran bien durante primer año	Visita a especialista	4	588,00 €
... segundo-tercer año	Visita a especialista	2	294,00 €
... cuarto año y sucesivos	Visita a especialista	1	147,00 €
Seguimiento de IDCG en pacientes que NO se	Visita a especialista	6	882,00 €

Tabla 10. Estimación de uso de recursos y costes agregados (€ de 2019)

Categoría	Recurso	Número (de visitas o pruebas)	Coste (€)
encuentran bien durante primer año			
... segundo año	Visita a especialista	4	588,00 €
... tercer-cuarto año	Visita a especialista	2	294,00 €
... quinto año y sucesivos	Visita a especialista	1	147,00 €
IDCG - alimentación enteral	Cirugía para gastrostomía	1	1549,00 €
	Visita a pediatra (consulta nutrición)	6	882,00 €

Utilidades

La tabla 11 muestra las utilidades designadas para los estados de IDCG con diagnóstico temprano y con diagnóstico tardío. La búsqueda bibliográfica específica de utilidades de población española con IDCG o inmunodeficiencias primarias en general no permitió identificar valores locales obtenidos con ninguno de los cuestionarios diseñados para estimar utilidades en niños: PEDSQL (<http://www.pedsql.org>), EQ5D-Youth (<http://www.euroqol.org/eq-5d-products/eq-5d-y-youth.html>), Child Health Utility 9D (CHU9D) (<https://www.shef.ac.uk/scharr/sections/heds/mvh/paediatric>). Por este motivo los valores utilizados en el modelo se tomaron de la evaluación económica de Chilcott et al. [26]. En ese estudio las utilidades se estimaron mediante un mapeado entre información recogida de pacientes con IDCG que recibieron trasplante (temprano o tardío) y el EQ-5D-3L. Dada la incertidumbre en torno a las utilidades, este parámetro es objeto de análisis de sensibilidad.

Los valores utilizados en los otros análisis coste-utilidad no fueron tenidos en cuenta ya que, además de no proceder de población española, los estados de salud tampoco se correspondían con los previstos en el modelo de Chilcott et al. [26]: Chan et al. utilizaron una media de utilidades publicadas para niños con fibrosis quística, anemia falciforme, SIDA-VIH pediátrico, MCAD y leucemia [23]; en el modelo de Van der Ploeg los estados eran bueno, moderado y pobre [53]. No obstante algunos de los valores informados por Van der Ploeg et al. serán utilizados en el análisis de sensibilidad.

Tabla 11. Parámetros utilizados en el modelo: Utilidades por estado de salud

Utilidades	Valor en el caso base	Distribución y valores utilizados en ASP	Fuente
Utilidad en el caso de diagnóstico temprano	0,95	Beta (212,39; 6,62) DE: 0,09	Cohorte GOSH (comunicación personal informada en Chilcott et al.)
Utilidad en el caso de diagnóstico tardío	0,82	Beta (165,35; 21,89) DE: 0,25	

ASP: Análisis de sensibilidad probabilístico; GOSH: Great Ormond Street Hospital.

IV.2.1.2. Resultados del caso base

La tabla 12 muestra los resultados del modelo en términos de casos detectados y diagnosticados de IDCG con y sin cribado. Sin cribado, el número de casos con IDCG detectados estaría entre 5.1 y 6.1, dependiendo de la incidencia de IDCG real. Mientras, el cribado permitiría diagnosticar entre 6.9 y 8.1 casos de IDCG, dependiendo de la incidencia de IDCG real, además de algo más de un caso con IDCG-ADA al año en España. El cribado también disminuiría el número de casos detectados tras síntomas y la mortalidad debida a IDCG.

Tabla 12. Número de pacientes con IDCG identificados en España por año y mortalidad asociada con y sin cribado neonatal

Alternativa	Medida de resultado	Incidencia de IDCG	
		1:50.000	1:60.000
Sin cribado	Niños con IDCG detectada tras síntomas	6,1	5,1
	Niños con IDCG detectados debido a historia familiar	1,3	1,1
	Niños con IDCG no diagnosticada	0,7	0,7
	Niños fallecidos debido a IDCG	4,2	3,6
Con cribado	Niños con IDCG detectados mediante cribado	8,1	6,9
	Niños con IDCG detectada tras síntomas	0,1	0,1
	Niños con IDCG-ADA detectados	1,4	1,2
	Niños con IDCG no diagnosticada	0	0
	Niños fallecidos debido a IDCG	0,8	0,7
	Número de linfopenias tipo T distintas de IDCG	19,33	19,93
Total positivos sospechosos		86,3	85,1

La tabla 13 presenta los resultados del caso base del análisis coste-efectividad para dos posibles incidencias de IDCG y tres posibles costes unitarios de la prueba de cribado. El coste del programa de cribado neonatal de la IDCG para toda la vida de una cohorte de 372.777 recién nacidos varía de 3.451.018 € a 4.462.404 €. La alternativa “sin cribado neonatal” tendría un coste inferior estimado en 1.636.299 € si la incidencia fuera 1:50.000 y 1.367.985 € si la incidencia fuera 1:60.000. Los AVG y los AVAC de la alternativa “con cribado” son superiores a la alternativa “sin cribado”, resultando en una diferencia de 105 AVG y 111 AVAC si la incidencia es 1:50.000 y 91 AVG y 95 AVAC si la incidencia es 1:60.000. Por tanto, para una población equivalente a todos los recién nacidos en España en un año, durante toda la vida de esta población, y suponiendo que se cumplen los parámetros y supuestos asumidos en el caso base, el cribado neonatal de la IDCG es más costoso y más efectivo que la alternativa consistente en no incluir esta enfermedad en el programa de cribado neonatal. Las RCEI estimadas varían de 18.787 €/AVAC, si el coste unitario de la prueba de cribado es 4 € y la incidencia es 1:50.000, a 29.640 €/AVAC si el coste unitario de la prueba de cribado es 6 € y la incidencia es 1:60.000. Esta última ratio es superior al umbral máximo de coste-efectividad recientemente estimado para España en 25.000 €/AVAC. En otros dos escenarios la RCEI está ligeramente por encima del umbral: cuando la incidencia de la IDCG es 1:50.000 y el coste unitario de la prueba de cribado es 6 € y cuando la incidencia de la IDCG es 1:60.000 y el coste unitario de la prueba de cribado es 5 €.

Tabla 13. Resultados del análisis coste-efectividad determinístico, caso base: Cribado neonatal de IDCG frente a no cribado

	Con cribado*	Sin cribado*	Diferencia*	Diferencia por 100.000 neonatos
Escenario A: Incidencia IDCG 1:50.000; Coste unitario prueba cribado 4 €				
AVG	227	122	105	28.22
AVAC	215	105	111	29.71
Costes (€)	3716850	1636299	2080551	558122
RCEI (€/AVG)	19776			
RCEI (€/AVAC)	18787			
Escenario B: Incidencia IDCG 1:50.000; Coste unitario prueba cribado 5 €				
AVG	227	122	105	28.22
AVAC	215	105	111	29.71
Costes (€)	4089627	1636299	2453328	658122

Tabla 13. Resultados del análisis coste-efectividad determinístico, caso base: Cribado neonatal de IDCG frente a no cribado

	Con cribado*	Sin cribado*	Diferencia*	Diferencia por 100.000 neonatos
RCEI (€/AVG)		23319		
RCEI (€/AVAC)		22154		
Escenario C: Incidencia IDCG 1:50.000; Coste unitario prueba cribado 6 €				
AVG	227	122	105	28.22
AVAC	215	105	111	29.71
Costes (€)	4462404	1636299	2826105	758122
RCEI (€/AVG)		26862		
RCEI (€/AVAC)		25520		
Escenario D: Incidencia IDCG 1:60.000; Coste unitario prueba cribado 4 €				
AVG	192	101	91	24.41
AVAC	183	87	95	25.60
Costes (€)	3451018	1367985	2083032	558788
RCEI (€/AVG)		22984		
RCEI (€/AVAC)		21828		
Escenario E: Incidencia IDCG 1:60.000; Coste unitario prueba cribado 5 €				
AVG	192	101	91	24.41
AVAC	183	87	95	25.60
Costes (€)	3823795	1367985	2455809	658788
RCEI (€/AVG)		26991		
RCEI (€/AVAC)		25734		
Escenario F: Incidencia IDCG 1:60.000; Coste unitario prueba cribado 6 €				
AVG	192	101	91	24.41
AVAC	183	87	95	25.60
Costes (€)	4196572	1367985	2828586	758788
RCEI (€/AVG)		31088		
RCEI (€/AVAC)		29640		
AVAC: Años de vida ajustados por calidad; AVG: Años de vida ganados; IC: Intervalo de confianza; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental *Estimaciones para una población de 372.777 niños nacidos en España en un año.				

IV.2.1.3. Resultados del análisis de sensibilidad

Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

Las tablas 14 y 15 recogen los resultados del análisis de sensibilidad determinístico para los parámetros clave. En primer lugar, y como veíamos anteriormente, la RCEI aumenta con el aumento del coste de la prueba de cribado o con la disminución de la incidencia de la IDCG (Figura 3). En segundo lugar, la tasa de descuento afecta notablemente a los resultados. Esto se debe a que en el corto plazo se producen altos costes mientras que las ganancias en años vividos se producen a lo largo de toda la vida del paciente. Si no se descuentan costes y beneficios, es decir, cuando se aplica una tasa de descuento igual a cero, la RCEI es inferior a 15.000 €/AVAC.

Con respecto a los parámetros epidemiológicos, se observan varias ratios en torno al umbral de coste efectividad de 25.000 €/AVAC. Por encima de este umbral podemos destacar dos parámetros si la incidencia de la IDCG fuera 1:50.000: cuando la proporción de pacientes con historia familiar fuera superior al 30% [26] o cuando se asume una *odds ratio* extrema de la mortalidad tras TPH en población con diagnóstico temprano [26]. Si la incidencia de la IDCG fuera 1:60.000, además de los dos parámetros mencionados, también afectan a los resultados del modelo el caso en el que el porcentaje de presuntos positivos es 0,04% [26], o cuando la mortalidad antes de TPH en el caso de diagnóstico tardío es 0,1786 [56].

Con respecto al uso de recursos y los costes, un mayor número de días en cuidados no críticos cuando el diagnóstico es temprano [60], un mayor coste salarial de un técnico de laboratorio (supuesto), y un mayor coste del TPH (supuesto), hacen que la RCEI suba por encima de 26.000 AVAC suponiendo una incidencia de la IDCG de 1.60.000. Para un número importante de parámetros asociados a uso de recursos y costes, la RCEI se mueve en torno a 25.000 €/AVAC, resultado similar al obtenido para el caso base cuando la incidencia de la IDCG es 1:60.000 y el coste unitario de la prueba es 5 €. Por último, la RCEI aumenta por encima del umbral cuando las utilidades son menores que las elegidas para el caso base [53].

Tabla 14. Resumen de resultados para todos los posibles valores de incidencia de la IDCG y una selección de costes unitario de la prueba de cribado

Incidencia de la IDCG	AVAC incremental	Coste unitario de la prueba de cribado					
		4 €		5 €		6 €	
		Coste incremental (€)	RCEI (€/AVAC)	Coste incremental (€)	RCEI (€/AVAC)	Coste incremental (€)	RCEI (€/AVAC)
1:34.000 (a)	154	2.073.546	13.467	2.446.323	15.888	2.819.100	18.309
1:49.000 (b)	113	2.080.227	18.451	2.453.004	21.757	2.825.781	25.064
1:50.000	111	2.080.551	18.787	2.453.328	22.154	2.826.105	25.520
1:57.000 (c)	99	2.082.379	20.937	2.455.156	24.685	2.827.933	28.433
1:60.000	95	2.083.032	21.828	2.455.809	25.734	2.828.586	29.640
1:70.000	84	2.084.804	24.674	2.457.581	29.086	2.830.358	33.498
1:100.000	65	2.087.994	32.219	2.460.771	37.971	2.833.548	43.724
1:130.903 (d)	54	2.089.751	38.727	2.462.528	45.635	2.835.305	52.543

(a) De Felipe et al. 2017 (Sevilla; piloto de cribado); (b) Chilcott et al. 2017 (Reino Unido; supuesto basado en comunicación por experto); (c) Argudo-Ramírez et al. 2019 (Cataluña; estudio retrospectivo); (d) Argudo-Ramírez et al. 2019 (Cataluña; tras dos años de programa de cribado).

Figura 3. Variación de la ratio coste-efectividad incremental en función de la incidencia de la IDCG y para varios costes unitarios de la prueba de cribado

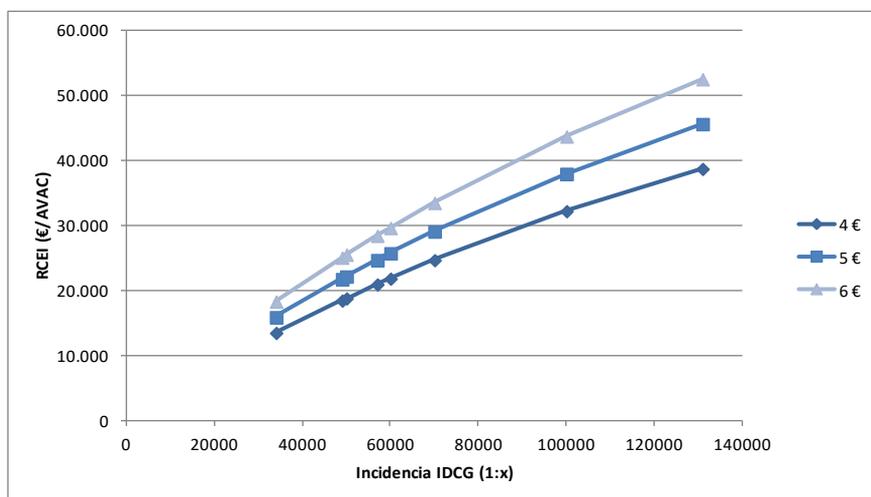


Tabla 15. Otros resultados del análisis de sensibilidad determinístico: Cribado neonatal de IDCG frente a no cribado

Parámetro	Valor caso base	Valores probados	Incidencia IDCG 1:50.000			Incidencia IDCG 1:60.000		
			Coste incremental (€)	AVAC incremental	RCEI (€/AVAC)	Coste incremental (€)	AVAC incremental	RCEI (€/AVAC)
Descuento	3%	0%	3.221.914	292	11.044	3.122.707	251	12.421
		1,5% (a)	2.695.039	169	15.978	2.665.729	145	18.340
		5%	2.301.369	73	31.417	2.323.508	63	36.809
		3,5% para costes y 1,5% para beneficios (a)	2.403.236	169	14.248	2.412.245	145	16.596
Sensibilidad de IDCG	0,99	1	2.453.117	112	21.906	2.455.630	96	25.451
Porcentaje de presuntos positivos	0,00015	0,0004 (a)	2.506.326	111	22.632	2.508.807	95	26.289
Proporción de pacientes con IDCG con historia familiar	0,18	0,10	2.451.446	120	20.460	2.454.240	103	23.830
		0,1071 (b)	2.451.613	119	20.600	2.454.379	102	23.987
		0,30 (a)	2.456.152	97	25.287	2.458.163	84	29.233
		0,50	2.460.859	74	33.055	2.462.085	65	37.771
Proporción de hermanos donantes compatibles sobre donantes familiares compatibles disponibles	0,25	0	2.455.005	109	22.462	2.456.629	94	26.072
		0,5	2.451.651	112	21.853	2.454.990	97	25.405
		0,75	2.449.975	114	21.560	2.454.170	98	25.084
		1	2.448.298	115	21.275	2.453.351	99	24.771

Tabla 15. Otros resultados del análisis de sensibilidad determinístico: Cribado neonatal de IDCG frente a no cribado

Parámetro	Valor caso base	Valores probados	Incidencia IDCG 1:50.000			Incidencia IDCG 1:60.000		
			Coste incremental (€)	AVAC incremental	RCEI (€/AVAC)	Coste incremental (€)	AVAC incremental	RCEI (€/AVAC)
Mortalidad antes de TPH (diagnóstico tardío)	0,35	0,1786 (b)	2.252.388	97	23.186	2.288.399	84	27.210
OR mortalidad tras TPH (diagnóstico temprano)	0,15	0,05 (a)	2.478.276	120	20.736	2.438.711	99	24.754
		1,05 (a)	2.226.424	70	32.015	2.318.449	57	40.390
Días en cuidados no críticos, diagnóstico temprano	82,6	94 (c)	2.531.669	111	22.861	2.522.465	95	26.433
Requiere inmunoglobulinas	0,25	0	2.117.593	111	19.122	2.165.458	95	22.692
Requiere antibióticos de mantenimiento (diagnóstico temprano)	0,25	0	2.451.300	111	22.135	2.454.083	95	25.716
Utilidad según diagnóstico temprano o tardío	Temprano: 0,95 Tardío: 0,82	Temprano: 0,75 Tardío: 0,5 (d)	2.453.328	100	24.616	2.455.809	86	28.711
		Temprano: 0,91 Tardío: 0,5	2.453.328	130	18.903	2.455.809	111	22.092
Coste de la prueba de cribado (€)	5	3	1.707.774	111	15.421	1.710.255	95	17.922
		4	2.080.551	111	18.787	2.083.032	95	21.828
		5	2.453.328	111	22.154	2.455.809	95	25.734
		6	2.826.105	111	25.520	2.828.586	95	29.640

Tabla 15. Otros resultados del análisis de sensibilidad determinístico: Cribado neonatal de IDCG frente a no cribado

Parámetro	Valor caso base	Valores probados	Incidencia IDCG 1:50.000			Incidencia IDCG 1:60.000		
			Coste incremental (€)	AVAC incremental	RCEI (€/AVAC)	Coste incremental (€)	AVAC incremental	RCEI (€/AVAC)
		7	3.198.882	111	28.886	3.201.363	95	33.547
		8	3.571.659	111	32.252	3.574.140	95	37.453
		9	3.944.436	111	35.618	3.946.917	95	41.359
		10	4.317.213	111	38.984	4.319.694	95	45.266
Coste de la citometría de flujo (€)	351,69	38,37 (e)	2.415.568	111	21.813	2.418.435	95	25.342
Coste de la prueba genética (€)	650	300	2.442.291	111	22.054	2.444.772	95	25.618
		1247 (f)	2.463.956	111	22.250	2.466.437	95	25.846
		2027 (f)	2.477.842	111	22.375	2.480.323	95	25.991
Coste salarial anual de un técnico de laboratorio (€)	25494	20395 (g)	2.415.086	111	21.808	2.417.567	95	25.333
		30593 (g)	2.491.571	111	22.499	2.494.052	95	26.135
Número de estaciones de trabajo PCR/Gabinete UV	15	10	2.359.593	111	21.307	2.362.074	95	24.752
Coste del TPH (€)	75150	50000	2.394.187	111	21.619	2.403.960	95	25.191
		100000	2.511.764	111	22.681	2.507.040	95	26.271
Coste de la terapia enzimática sustitutiva (€)	7500	9000 (h)	2.432.175	111	21.963	2.438.522	95	25.553

Tabla 15. Otros resultados del análisis de sensibilidad determinístico: Cribado neonatal de IDCG frente a no cribado

Parámetro	Valor caso base	Valores probados	Incidencia IDCG 1:50.000			Incidencia IDCG 1:60.000		
			Coste incremental (€)	AVAC incremental	RCEI (€/AVAC)	Coste incremental (€)	AVAC incremental	RCEI (€/AVAC)
Discapacidad leve, todos los grupos de edad (coste anual) (€)	1916,84	1533,47 (a)	2.455.470	111	22.173	2.457.529	95	25.752
		2300,21 (a)	2.451.187	111	22.134	2.454.089	95	25.716

OR: Odds ratio; TPH: Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

Nota: Estimaciones para una población de 372.777 niños nacidos en España en un año y suponiendo un coste unitario de la prueba de cribado de 5 € salvo cuando se indica lo contrario.

(a) Valor utilizado en Chilcott et al. (2017); (b) Thomas et al. (2019); (c) Clement et al. (2015); (d) Van der Ploeg et al. (2019); (e) Media de valores identificados en eSalud; (f) Coste informado por una Consejería identificado a través de eSalud; (g) Variación de $\pm 20\%$ sobre la media; (h) Estimación propia.

Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico

La tabla 16 muestra las medias e intervalos de confianza de las 10.000 iteraciones de Monte Carlo para las 2 estrategias. Las medias se asemejan a los resultados del caso base (cuando el coste unitario de la prueba de cribado es 5 € y la incidencia de la IDCG es 1:50.000) aunque la amplitud de los intervalos de confianza muestra la variabilidad en los resultados debido a la incertidumbre de algunos de los parámetros. Tanto el coste como la efectividad incremental varían en valores positivos, es decir, el cribado siempre supone un mayor coste y una mayor efectividad que la alternativa sin cribado.

Esto mismo se puede observar en el plano coste-efectividad (Figura 4) donde se muestran los puntos simulados, es decir, los pares de coste y efectividad (AVAC) obtenidos como resultado de cada una de las simulaciones de Monte Carlo. Todos los puntos están en el cuadrante noreste. Además la mayoría de los puntos está por encima de los umbrales de coste-efectividad de 20.000 y 25.000 €/AVAC.

La curva de aceptabilidad (Figura 5) muestra para distintos umbrales de coste-efectividad (eje x) el porcentaje de puntos por debajo de dicho umbral (eje y), es decir, la probabilidad de que el cribado neonatal sea coste-efectivo para un determinado umbral o disponibilidad a pagar máxima. En este caso la probabilidad de que el cribado sea coste-efectivo para un umbral máximo de 25.000 €/AVAC está en torno a 40%. Para un hipotético umbral de 100.000 €/AVAC la probabilidad de que el cribado sea coste-efectivo estaría en torno al 90%.

Tabla 16. Resultados del análisis coste-efectividad probabilístico: Cribado neonatal de IDCG frente a no cribado

	Media	IC 95%	
Con cribado			
AVG	225	18	771
AVAC	214	17	734
Costes (€)	4073221	2449510	8379489
Sin cribado			
AVG	120	3	441
AVAC	104	2	382
Costes (€)	1620186	60076	5803037
Diferencia: Cribado - No cribado			
AVG incrementales	104	12	338

Tabla 16. Resultados del análisis coste-efectividad probabilístico: Cribado neonatal de IDCG frente a no cribado

	Media	IC 95%	
AVAC incrementales	110	12	360
Costes (€) incrementales	2453036	1843652	3112593
RCEI			
RCEI (€/AVG)	23545	6820	206733
RCEI (€/AVAC)	22267	6383	205796

AVAC: Años de vida ajustados por calidad; AVG: Años de vida ganados; IC: Intervalo de confianza; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental

Nota: Estimaciones para una población de 372.777 niños nacidos en España en un año, asumiendo 1:50.000 como incidencia de IDCG y 5 € como coste de la prueba de cribado.

Figura 4. Plano coste-efectividad (coste de la prueba de cribado = 5 €; incidencia de la IDCG = 1:50.000; descuento = 3%)

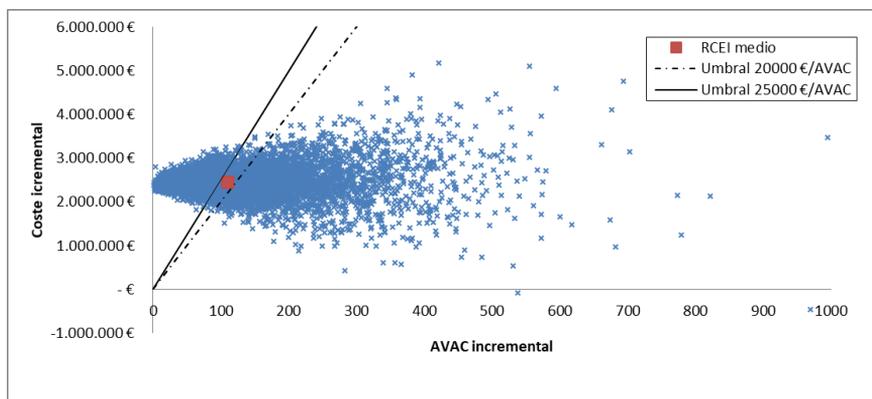
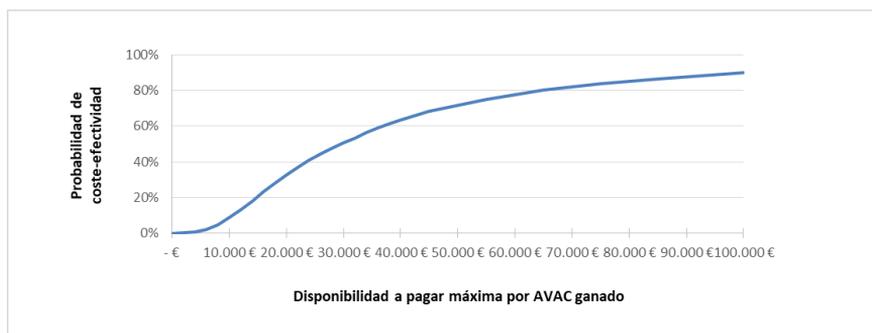


Figura 5. Curva de aceptabilidad coste-efectividad (coste de la prueba de cribado = 5 €; incidencia de la IDCG = 1:50.000; descuento = 3%)

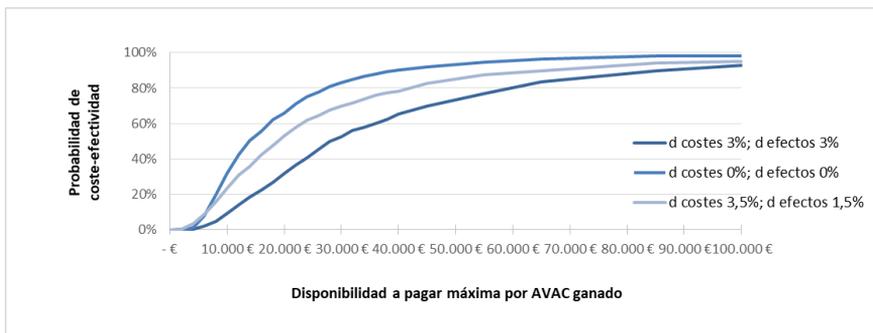


Resultados de análisis de escenarios probabilísticos

Las CACE representadas en las figuras 6 a 8 recogen análisis de sensibilidad adicionales (1000 simulaciones). Estos análisis permiten observar el efecto sobre los resultados de variaciones en las medias de las funciones de distribución de tres parámetros clave (las tasas de descuento, el coste de la prueba de cribado y la incidencia de la IDCG) y comparar con un supuesto caso base en el que el coste de la prueba de cribado es 5 €, la incidencia de la IDCG es 1:50.000 y el descuento aplicado a costes y beneficios es 3%.

Las curvas muestran cómo la probabilidad de que el cribado neonatal de la IDCG sea coste-efectivo aumenta cuando se asumen tasas de descuento inferiores a las recomendadas en España [38] (Figura 6).

Figura 6. Curvas de aceptabilidad coste-efectividad para varias tasas de descuento (coste de la prueba de cribado = 5 €; incidencia de la IDCG = 1:50.000)



Por otro lado, la probabilidad de que el cribado sea coste-efectivo para un umbral de 25.000 €/AVAC pasa de 43% a 34% cuando el precio aumenta de 5 € a 6 €; la diferencia es menor cuando comparamos el coste unitario de 5 € con el de 4 € (Figura 7). Por último, la figura 8 muestra curvas muy cercanas entre una incidencia de 1:50.000 y una incidencia de 1:60.000 debido a que en ambos casos las funciones de distribución recogen la alta incertidumbre en torno a los valores reales de este parámetro en España.

Figura 7. Curvas de aceptabilidad coste-efectividad para varios precios de la prueba de cribado (incidencia de la IDCG = 1:50.000; descuento = 3%)

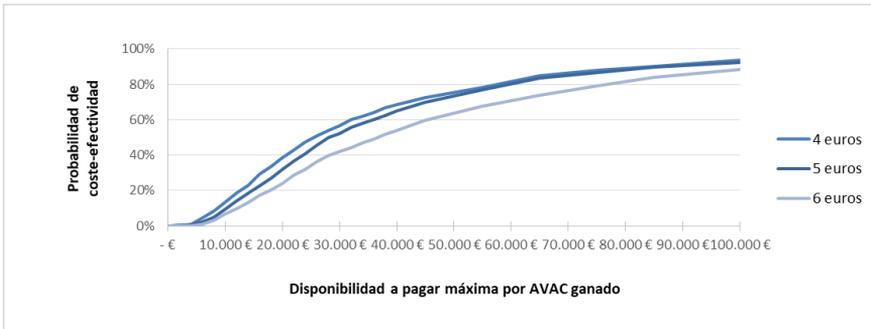
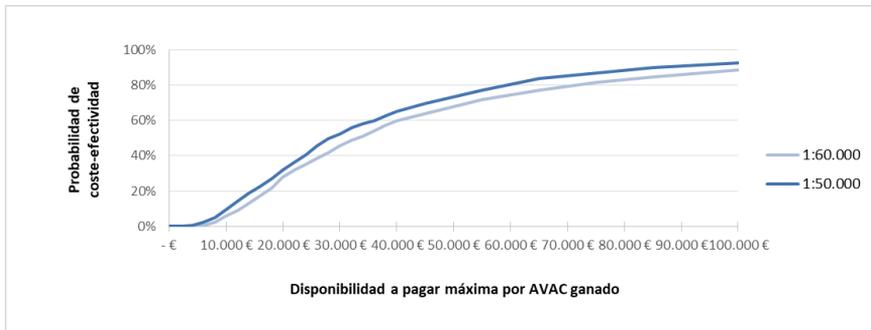


Figura 8. Curvas de aceptabilidad coste-efectividad para varias incidencias de la IDCG (coste de la prueba de cribado = 5 €; descuento = 3%)



IV.2.1.4. Validación del modelo

Como se mencionó anteriormente, se realizaron tres tipos de validación: validez de apariencia (ya comentada en el apartado III.2.1), validez interna, y validez cruzada [47]. A continuación, se desarrollan los dos últimos tipos de validación, en base a los resultados ya presentados.

- Validez interna: El modelo original desarrollado para Reino Unido [26] fue validado internamente por los propios autores de la Universidad de Sheffield que realizaron una serie de pruebas de control de calidad, tales como el análisis de valores límite, comprobando la respuesta del modelo ante valores extremos. El modelo adaptado para España ha sido validado mediante análisis de sensibilidad y análisis de valores extremos (nulos). Adicionalmente se ha comprobado que la estructura del modelo

no fue alterada mediante la reintroducción de los valores originales utilizados por Chilcott et al. y la comprobación de que los resultados se corresponden con los iniciales.

- Validez cruzada: Para poder comparar con los resultados obtenidos por los modelos empleados en las seis evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática (véase apartado IV.1.) obviando la variabilidad en costes entre los diferentes países, esta validación se ha centrado en los resultados en la efectividad incremental (cribar frente a no cribar) de dichos modelos. Para poder realizar este análisis se han empleado los resultados para AVG y AVAC incrementales por 100.000 neonatos que se derivan de los estudios en comparación (véase tabla 6). Cabe destacar que no se observa mucha diferencia en AVG y AVAC entre los estudios que presentan ambas medidas. Para el modelo de Chilcott et al. particularizado para España dichos resultados incrementales serían 28,22 AVG/100.000 neonatos y 29,71 AVAC/100.000 neonatos cuando la incidencia de la IDCG es 1:50.000 y 24,41 AVG/100.000 neonatos y 25,60 AVAC/100.000 neonatos cuando la incidencia de la IDCG es 1:60.000. Se comprueba la similitud entre los resultados del modelo para España cuando la incidencia es 1:60.000 y el modelo de Chilcott et al., donde se obtuvo 22,3 AVG/100.000 y 23,6 AVAC/100.000 neonatos. Valores más bajos obtienen el estudio neozelandés (16,66 AVG/100.000 neonatos) [52], Ding et al. (13,88 AVG/100.000 neonatos) [24] y Van der Ploeg et al. (11,7 AVAC/100.000 neonatos) [53]. Entre otros aspectos habría que tener en cuenta que la evaluación económica del HPCG para Nueva Zelanda estima una vida promedio de 72 años para los pacientes a lo que se les ha realizado el trasplante antes de los 3 meses y medio de vida, que el horizonte temporal empleado por Van der Ploeg et al. es de 65 años, y que Ding et al. indican que el horizonte temporal son cinco años para evaluar los resultados y toda la vida del paciente para evaluar la supervivencia, sin proporcionar información más específica. En lo que respecta al estudio realizado por el IHE, presenta el resultado más bajo, con 4 AVG/100.000 neonatos. Este último estudio destaca por ser el más complejo de desentrañar a partir de su lectura de los incluidos en la revisión sistemática, al analizar al mismo tiempo el cribado de diferentes condiciones, además de la IDCG, con un objetivo, estructura y valores diferentes al resto de los modelos considerados.

IV.2.2. Análisis de impacto presupuestario

El coste anual de exclusivamente la prueba de cribado neonatal de la IDCG, suponiendo un coste unitario de la prueba de 5 € por determinación y para una población de 372.777 nacidos en España, se estima en 1.863.885 €. A esta cifra habría que añadir el coste de implementación en las 15 unidades de referencia, es decir, coste de personal de laboratorio (191.205 € al año) y equipamiento (90.000 € el primer año). Esto resulta en una estimación de un coste de 2.145.090 € durante el primer año de implementación. A continuación se presentan resultados más detallados teniendo en cuenta un horizonte temporal mayor y otros costes asociados indirectamente con la prueba y su rendimiento y los costes subsecuentes.

La tabla 17 recoge el impacto presupuestario bruto y neto en 5 años que supondría la incorporación de la IDCG en el programa de cribado neonatal nacional. El coste del escenario actual (25.649.727 €) es inferior al coste del escenario hipotético tras la incorporación de la IDCG en el programa de cribado neonatal en España (59.176.591 €). Esto implica un impacto presupuestario neto en 5 años de 33.526.86 €. Estas estimaciones se calcularon teniendo en cuenta un coste de la prueba de cribado de 5 € y una incidencia de la IDCG de 1:50.000.

La tabla 18 recoge estas mismas estimaciones para otros valores de coste de la prueba de cribado y de incidencia de la IDCG. El impacto presupuestario neto en España en 5 años variaría de 27,9 millones de euros (suponiendo una incidencia de la IDCG de 1:50.000 y un precio de la prueba de cribado de 4 €) a 39,1 millones de euros (suponiendo una incidencia de la IDCG de 1:50.000 y un precio de la prueba de cribado de 6 €). El impacto presupuestario no depende tanto de la incidencia de la IDCG como del precio de la prueba de cribado.

El desglose del impacto presupuestario por CC. AA. se recoge en la tabla 19. El coste sería mayor en aquellas regiones con más nacimientos suponiendo un coste de la prueba de cribado única para todo el territorio. Obsérvese que esta estimación estaría infravalorada en regiones con pocos nacimientos si no pudieran conseguir el menor precio posible de la prueba de cribado.

Tabla 17. Resultados del análisis de impacto presupuestario (precio de la prueba de cribado = 5 €; incidencia de la IDCG = 1:50.000)

Año	Impacto presupuestario bruto (€)		Impacto presupuestario neto (€)
	Escenario hipotético (con cribado)	Escenario actual (sin cribado)	
1	3.930.077	1.700.604	2.229.473
2	7.872.035	3.408.773	4.463.262
3	11.825.763	5.124.104	6.701.659
4	15.788.236	6.844.785	8.943.451
5	19.760.480	8.571.461	11.189.019
Total	59.176.591	25.649.727	33.526.864

Tabla 18. Resultados del análisis de sensibilidad sobre el impacto presupuestario

Año	Impacto presupuestario neto (€)		
	Precio prueba cribado = 4 € Incidencia IDCG = 1:50.000	Precio prueba cribado = 6 € Incidencia IDCG = 1:50.000	Precio prueba cribado = 5 € Incidencia IDCG = 1:60.000
1	1.856.696	2.602.250	2.268.152
2	3.717.708	5.208.816	4.540.075
3	5.583.328	7.819.990	6.816.009
4	7.452.343	10.434.559	9.094.900
5	9.325.134	13.052.904	11.377.081
Total	27.935.209	39.118.519	34.096.217

Tabla 19. Resultados del análisis de impacto presupuestario por Comunidades Autónomas (precio de la prueba de cribado = 5 €; incidencia de la IDCG = 1:50.000)

Comunidad Autónoma	Nacimientos en 2018	Impacto presupuestario neto (€)
Andalucía	71029	6.421.808
Aragón	9977	902.031
Asturias	5733	518.327
Baleares	10285	929.878
Canarias	14775	1.335.823
Cantabria	3805	344.014

Tabla 19. Resultados del análisis de impacto presupuestario por Comunidades Autónomas (precio de la prueba de cribado = 5 €; incidencia de la IDCG = 1:50.000)

Comunidad Autónoma	Nacimientos en 2018	Impacto presupuestario neto (€)
Castilla y León	15044	1.360.144
Castilla-La Mancha	15845	1.432.563
Cataluña	63566	5.747.070
Comunidad Valenciana	38018	3.437.248
Extremadura	7821	707.105
Galicia	16560	1.497.207
Madrid	57554	5.203.518
Murcia	14675	1.326.782
Navarra	5398	488.039
País Vasco	16100	1.455.618
La Rioja	2330	210.658
Ceuta	972	87.880
Melilla	1340	121.151

IV.3. Aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes

IV.3.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

Tras aplicar las estrategias de búsqueda en las bases de datos electrónicas se localizaron 481 referencias bibliográficas, 381 referencias publicadas a partir de 2009 una vez eliminados los duplicados. Tras una primera revisión de títulos y resúmenes se decidió restringir la selección sistemática a aquellos estudios publicados en los últimos 5 años, es decir, a partir de 2014, con una selección manual añadida de estudios anteriores a esa fecha en base a su relevancia (Tabla 20).

Tabla 20. Resultados en las bases de datos electrónicas consultadas para la revisión de aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales

Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha inicial	Fecha acceso	Nº de resultados
MEDLINE	Ovid SP	2009	29/04/2019	73
EMBASE	Elsevier	2009	29/04/2019	79
Web of Science	Clarivate Analytics	2009	29/04/2019	329
TOTAL con duplicados				481
TOTAL sin duplicados				381
TOTAL sin duplicados a partir de 2014				210

Se seleccionaron inicialmente un total de 16 referencias. En la segunda criba a texto completo, se eliminaron 9 de ellas: 5 por diseño al ser resúmenes de congreso, 1 por estar escrito en un idioma diferente de español o inglés y 3 porque no trataban sobre aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes relevantes para este informe. Finalmente, 7 estudios fueron seleccionados para realizar la extracción de datos. De ellos, 3 fueron revisiones narrativas [20,73,74], 2 argumentaciones éticas [75,76], 1 estudio observacional con cuestionario [77] y la descripción de un procedimiento de organización de un cribado de IDCG [78]. Las principales características de los estudios encontrados pueden verse en la tabla 21.

El análisis de los documentos seleccionados ha permitido identificar argumentos y evidencias adicionales sobre aspectos organizativos, éticos, sociales, y relacionados con los pacientes. No se han encontrado consideraciones legales o jurídicas a tener en cuenta en la inclusión de

la IDCG en el cribado neonatal. La literatura encontrada es de muy baja calidad, dados los diseños mencionados que seguían los estudios. Adicionalmente se ha valorado el estudio que presenta los resultados del programa de cribado de IDCG en Cataluña [4]. También se han revisado informes de evaluación de tecnologías sanitarias sobre cribado realizados por la RedETS [22,79].

Uno de los objetivos de esta revisión de los aspectos organizativos, éticos, sociales y relacionados con los pacientes ha sido contribuir a la discusión sobre algunos de los criterios, aplicados a la IDCG, para guiar la selección de condiciones susceptibles de ser cribadas. Los criterios de Wilson y Jungner se crearon para este fin mediante consenso en 1968. A lo largo de las décadas, los diez criterios iniciales han sido revisados y ampliados [73,74]. En España, partiendo de estas bases, el Documento Marco sobre Cribado Poblacional propone 18 criterios para la inclusión de condiciones en el cribado [80]. Los documentos encontrados en la búsqueda realizada, el estudio sobre el cribado de la IDCG en Cataluña y la propia evaluación económica incluida en este informe aportan información adicional que complementan las valoraciones del cumplimiento de los criterios realizadas en 2018 por Avalia-t [22]. En los siguientes apartados se discute, desde un punto de vista ético y social, el balance riesgos-beneficios y otras consideraciones sobre el programa de cribado neonatal de la IDCG. El resumen de la valoración del conjunto de los criterios puede verse en la tabla 22.

Tabla 21. Características de los estudios incluidos en la revisión de aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales

Estudio	Objetivo	Diseño	Población	Principales hallazgos	Limitaciones metodológicas de los estudios
Alsina 2014	Examinar los aspectos éticos de la ampliación del cribado neonatal a la detección de IDCG.	Argumentación ética	Población con IDCG y familia	Revisión de los criterios de inclusión en programas de cribado partiendo de Wilson y Jungner. Concluye que el IDCG los cumple definitivamente.	Las propias del diseño. No se realiza declaración de conflictos de interés.
Borte 2013	Valorar si las IDCG deben incluirse en los programas de cribado neonatal	Revisión narrativa	Población con IDCG y familia	Los beneficios del cribado superan los daños que puede ocasionar. El beneficio más evidente del cribado es la existencia de un tratamiento efectivo para la IDCG para una enfermedad grave que suele conllevar la mortalidad durante el primer año de vida.	No se ha realizado una búsqueda sistemática ni se recogen las características de los estudios de manera profusa. No da detalles sobre la calidad de los estudios ni sobre el análisis realizado.
Buelow 2016	Examinar los aspectos éticos de la ampliación del cribado neonatal a la detección de IDCG.	Revisión narrativa	Población con IDCG y familia	Para las enfermedades secundarias identificadas por el TREC que no tienen cura, la identificación precoz debe conllevar un acompañamiento a la familia en las expectativas de futuro y ofrecerles un equipo de apoyo.	No se ha realizado una búsqueda sistemática ni se recogen las características de los estudios de manera profusa. No da detalles sobre la calidad de los estudios ni sobre el análisis realizado.

Tabla 21. Características de los estudios incluidos en la revisión de aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales

Estudio	Objetivo	Diseño	Población	Principales hallazgos	Limitaciones metodológicas de los estudios
Comeau 2010	Demostrar la viabilidad del cribado de IDCG al desarrollar criterios mínimos y optimizar las pruebas, los algoritmos de laboratorio y seguimiento clínico.	Descriptivo del procedimiento	Población con IDCG y familia	Antes de establecer un programa de cribado, es necesario verificar la existencia de la infraestructura precisa para realizar los análisis con TREC, para diagnosticar y tratar las IDCG que se detecten en el proceso. Se señala la importancia del factor tiempo para optimizar los beneficios del tratamiento.	Las propias del diseño.
Chan 2011	Conocer el impacto de tener un bebé con IDCG en la familia; de ordinario, se conoce la perspectiva de los inmunólogos y la del centro donde recibe tratamiento.	Estudio observacional con cuestionario	Población con IDCG y familia	La detección de la IDCG supone un fuerte impacto en las familias afectadas. La disponibilidad de hacer las pruebas diagnósticas localmente en el período neonatal, para así disminuir el tiempo y la dificultad para establecer el diagnóstico de IDCG, consiguiendo así un mejor pronóstico para los bebés con IDCG.	El respeto al anonimato de las familias dificulta el análisis de los datos.
Heimall 2017	Conocer los resultados a largo plazo de los tratamientos en pacientes diagnosticados con IDCG a largo plazo	Revisión narrativa	Población con IDCG y familia	Para facilitar el diagnóstico precoz, las familias señalan la importancia de la capacidad de verificar la linfopenia de células T localmente. También es necesario facilitar el seguimiento y tratamiento de los pacientes a largo plazo.	No se ha realizado una búsqueda sistemática ni se recogen las características de los estudios de manera profusa. No da detalles sobre la calidad de los estudios ni sobre el análisis realizado.

Tabla 21. Características de los estudios incluidos en la revisión de aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales

Estudio	Objetivo	Diseño	Población	Principales hallazgos	Limitaciones metodológicas de los estudios
Puck 2018	Connotaciones éticas de Incluir el cribado neonatal de IDCG en el panel universal de cribados en los bebés	Argumentación ética	Población con IDCG y familia	El cribado poblacional de IDCG es factible y tiene una amplia trayectoria de implementación. En 2010, el TREC se incluye el cribado universal en Estados Unidos. Además, Israel, Nueva Zelanda y Noruega están realizando pruebas de detección a nivel nacional y otros países avanzando planes y programas piloto.	Las propias del diseño.

ADA: Déficit de adenosina desaminasa; IDCG: inmunodeficiencia combinada grave; TREC: Círculos de escisión del receptor del linfocito

IV.3.2. Aspectos éticos y sociales: balance riesgo-beneficio del cribado neonatal de la IDCG

El beneficio más evidente del cribado es la existencia de un tratamiento efectivo para la IDCG sin el cual la mortalidad suele ocurrir durante el primer año de vida. Este tratamiento supone la reducción de la morbimortalidad y las discapacidades asociadas en los recién nacidos a quienes se detecte IDCG, así como la reducción de la carga familiar y social que produce la enfermedad [73,75]. Como se indica en el informe de Cantero Muñoz et al. (2018) [22], la supervivencia a 5 años es superior al 94% cuando el trasplante se realiza antes de los 4 meses de vida si no existe historia previa de infección. Según el principio ético de beneficencia, el riesgo potencial del cribado se basaría en que sólo una pequeña parte de la población sometida a cribado padecería la enfermedad y se beneficiaría de la intervención. Sin embargo, el cribado neonatal no se fundamenta en el beneficio individual, sino que se interpreta desde el punto de vista colectivo como una actividad de salud pública, porque el beneficio para los recién nacidos a los que se les detecta la enfermedad, sus familias y la sociedad en su conjunto es muy elevado.

Entre los riesgos asociados al cribado y relacionados con el principio de no maleficencia se incluyen el posible daño psicológico derivado de los falsos positivos, las posibles muertes evitables entre los falsos negativos, la iatrogenia del proceso diagnóstico y posterior intervención, y la falsa tranquilidad en los falsos negativos. Entre ellos destaca el riesgo derivado de los falsos positivos, así como los hallazgos de otros subtipos de linfopenia de células T y otros resultados con posibilidad patológica. Otras consecuencias no deseadas producidas por estos son la ansiedad y preocupación generada en los padres mientras se realizan pruebas adicionales y la posibilidad de sobrediagnóstico o sobretratamiento [22]. La tasa de falsos positivos fue muy variable según los estudios y, en conjunto representaba un 0,04%, es decir, aproximadamente 40 recién nacidos por cada 100.000 neonatos al año [22]. En el programa de cribado realizado en Cataluña se encontraron 9 falsos positivos entre los 130.930 neonatos cribados. Es posible que las mejoras implementadas en los algoritmos y protocolos de cribado y en la calidad de los kits hayan conseguido rebajar la cifra de falsos positivos por la minimización de la variabilidad intra-lote, reduciendo la necesidad de una segunda prueba con sangre seca. En un informe de evaluación de la efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del

metabolismo, se consideró que la tasa de falsos positivos debe permanecer por debajo del 0,3% para ser considerada aceptable [79]. Tanto en los estudios incluidos en Cantero Muñoz et al. (2018) [22], como en el programa de cribado de Cataluña, la tasa permanece por debajo de esta cifra.

Además, el estrés provocado por los falsos positivos en programas de cribado puede ser reducido con información y acompañamiento adecuados [73]. En Cataluña, todos los pacientes con resultados positivos fueron atendidos en los siguientes 7 días y se les ofreció apoyo psicológico [4].

Por otra parte, el cribado de IDCG puede llevar a la detección de formas variantes de inmunodeficiencias u otras enfermedades. Como consecuencia de ello, los programas de cribado no sólo aumentan la tasa de diagnósticos de IDCG sino también de otros hallazgos posiblemente patológicos que requerirán pruebas adicionales y seguimiento a largo plazo. Cantero Muñoz et al. encontraron que la tasa de diagnósticos de otros subtipos de linfopenias de células T fue de 16 por cada 100.000 recién nacidos, 8 veces superior a la de IDCG, que fue de 2 diagnósticos por 100.000 [22]. En el contexto del programa de cribado neonatal de Cataluña se encontraron 13 pacientes con otras linfopenias de células T y otros 7 con otros hallazgos con posibilidad patológica: 5 fueron diagnosticados de síndrome de DiGeorge, 4 de linfopenias transitorias, 3 de linfopenia idiopática, 2 de quilotórax, 2 casos de debieron a la prematuridad y un paciente fue diagnosticado de síndrome de Down. Además, 3 pacientes permanecían aún bajo estudio en el momento de publicación de los resultados [4].

King y Hammartrön [81] recogen una lista de los hallazgos adicionales que pueden encontrarse a través del TREC. El impacto de estos hallazgos adicionales es muy variable. King y Hammartrön (2018) los dividen entre desórdenes detectables y hallazgos que responden a causas secundarias. Por un lado, se encuentran los desórdenes detectables a través del TREC que, en su mayoría, tienen tratamiento o pueden beneficiarse de un manejo específico de sus síntomas [2]. Existe incertidumbre sobre en qué medida estos pacientes se benefician de un diagnóstico temprano de estos desórdenes, aunque dada la afectación posible del sistema inmune en muchos casos deberá revisarse la indicación de la vacunación que comienza a los 2 meses de edad. La identificación precoz puede, así, permitir un acompañamiento y apoyo clínico tempranos a los recién nacidos y sus familias [74].

Por otro lado, otros hallazgos tienen causas secundarias como prematuridad, quilotórax, anomalías congénitas o están relacionadas con

enfermedades maternas. En muchos de estos hallazgos, aunque existe incertidumbre sobre el porcentaje, se realizarán pruebas adicionales innecesarias puesto que sin cribado pasarían inadvertidos o se detectarían a través de la práctica habitual. Parte de estas pruebas adicionales pueden evitarse en coordinación con otras unidades o servicios de atención neonatal. Un beneficio tangencial inesperado puede ser el impacto en el desarrollo de terapias génicas, que puede verse beneficiada por la identificación de pacientes con IDCG y otras patologías a través del cribado. Según Heinmuller et al., probablemente se convertirá en un tratamiento de uso más común y requerirá una reconsideración de la supervivencia y los efectos tardíos [20].

Para garantizar el principio de autonomía, es esencial otorgar el consentimiento informado para el cribado de la IDCG que debe incluir, entre otros, información de la posibilidad de encontrarse otras enfermedades o hallazgos inesperados a través de este cribado y que, en algunas ocasiones, dichas enfermedades pueden que no tengan tratamiento. También debe plantearse un protocolo de actuación específico que reduzca la incertidumbre de los padres ante los pasos a seguir en caso de que aparezca este tipo de hallazgos anómalos.

En conclusión, los beneficios del cribado sobre los recién nacidos verdaderos positivos son amplios al facilitar el tratamiento presintomático de la IDCG lo que permite reducir la mortalidad y morbilidad, así como aumentar el pronóstico vital [22,73,75,77]. Existe mayor incertidumbre sobre la magnitud y consecuencias de los riesgos. Los riesgos derivados de falsos positivos entran dentro de lo aceptado para los programas de cribado. En cuanto a los encuentros de otros hallazgos anómalos, existe incertidumbre sobre cuántos se verán beneficiados o perjudicados por la participación en el cribado. La mayoría de los recién nacidos con otras linfopenias de células T se beneficiarán del apoyo clínico para las patologías identificadas. Sin embargo, algunos recién nacidos se pueden ver expuestos a pruebas adicionales y/o seguimientos a largo plazo que finalmente no detectarán ningún problema relevante. El riesgo de preocupación y ansiedad de los padres derivados de estos falsos positivos y hallazgos anómalos puede limitarse con apoyo psicológico y un proceso adecuado de información, pero tendrá un impacto más profundo cuanto mayor sea el tiempo de incertidumbre.

IV.3.3. Consideraciones respecto a la implantación del cribado de la IDCG

El cribado poblacional de IDCG es factible y tiene una amplia trayectoria de implementación en Estados Unidos. El estado de Massachusetts desarrolló un programa piloto para demostrar la viabilidad del cribado neonatal de IDCG para los nacidos en 2009 [78]. En 2010 el TREC se incluye como la prueba para realizar de forma oficial el cribado universal de bebés en Estados Unidos. En 2018 los recién nacidos se sometían a pruebas de detección de IDCG en cuarenta y siete estados de este país, así como en Puerto Rico y el Distrito de Columbia. En países con sistemas sanitarios más cercanos al nuestro, Israel, Nueva Zelanda y Noruega están realizando pruebas de detección a nivel nacional y otros países avanzando planes y programas piloto [76].

En España se ha realizado un estudio piloto en Sevilla y en Cataluña se inició el cribado poblacional de IDCG en 2017 [22]. La implantación a nivel nacional del cribado de IDCG parece sencilla ya que se parte de la misma muestra de sangre del talón de los recién nacidos que se utiliza actualmente y no requiere pruebas adicionales [22]. Sería necesario valorar que se cuente con recursos suficientes para la realización de los análisis pertinentes, para diagnosticar y tratar las IDCG que se detecten en el proceso así como la capacidad del sistema para absorber la carga de trabajo derivada del programa [78]. En la actualidad está en proceso la designación de Centros, Servicios y/o unidades de Referencia del SNS para la atención a las inmunodeficiencias primarias, cuyos criterios fueron aprobados en el Pleno del CISNS en octubre de 2019 [82]. La accesibilidad a los mismos podrá contribuir a mejorar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las IDCG.

El diagnóstico y tratamiento precoces de la IDCG, junto con la realización del trasplante en los 3,5 primeros meses de vida sin infecciones, se relacionan con un mejor pronóstico [20]. Por ello, los padres de niños con IDCG señalan la importancia de la disponibilidad de verificar la linfopenia de células T localmente en el período neonatal, para así disminuir el tiempo y la dificultad para establecer el diagnóstico de IDCG [77]. Aún existe incertidumbre sobre la prognosis a largo plazo en la IDCG [22]. De hecho, una parte de los pacientes requieren de un segundo trasplante [20]. A cinco años vista, es conveniente hacer un seguimiento de los pacientes tratados de IDCG, en base al tipo de donante, revisando las condiciones neurocognitivas y de calidad de vida del receptor.

Es necesario garantizar un control de calidad en cualquier programa de cribado previamente a su inicio. Este control debe monitorizar los estándares mínimos de calidad de la prueba de acuerdo con los mejores datos científicos disponibles. Para ello, debe implementarse un programa de evaluación externa de la calidad de los laboratorios con una monitorización periódica independiente. Para el cribado de IDCG, es además necesaria la optimización de la recogida y almacenamiento de las muestras de sangre de talón. También debe desarrollarse un protocolo que maximice la sensibilidad y especificidad de la prueba, estableciendo entre otros indicadores los puntos de corte para cada población y laboratorio [75]. Para ello se cuenta con la experiencia del programa de cribado neonatal de Cataluña [4] entre otros. Por último, como señala el informe previo de la RedETS (Avalia-t) [22], se han de establecer unos sistemas de información para evaluar que el cribado cumpla las expectativas puestas en él.

Tabla 22. Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado poblacional para la IDCG

Enfermedad	¿Es la enfermedad a cribar un problema para la salud?	√
	¿La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos?	√
	¿Se conoce bien la historia natural de la enfermedad?	√
	¿Existe un periodo de latencia detectable presente en más del 80 % de los casos y lo suficientemente largo como que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado en la intervención?	√
	¿Cuáles son las medidas de prevención y control de la enfermedad que están implantadas, y en qué grado?	X
Prueba de cribado	¿Existe una prueba inicial de cribado simple y segura?	√
	¿Es la prueba válida, fiable y eficiente?	≈ (*)
	¿Existen datos preliminares sobre la aceptabilidad de la prueba de cribado en la población diana?	√
	¿Son explícitos los criterios para seleccionar las mutaciones a cribar?	NA
Diagnóstico de confirmación y tratamiento	¿Existe acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico de los resultados positivos a la prueba de cribado y el tratamiento de las personas con diagnóstico definitivo?	√
	¿Existe una intervención terapéutica o preventiva efectiva que suponga una mejora del pronóstico de la enfermedad, en cuanto a supervivencia y/o calidad de vida, y que sea más efectiva si se aplica en fase de latencia que en fase sintomática?	√
	¿Cuál es la atención sanitaria habitual que se ofrece a ese problema de salud?	√
Programa de cribado	¿Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en cuanto a reducción de la mortalidad y morbilidad?	≈
	¿Los beneficios previstos superan los potenciales riesgos?	≈
	¿Cuál es la población diana definida?	√

	¿Existe una evaluación económica del programa metodológicamente adecuada?	√ (**)
	¿El programa completo ¿es aceptable desde un punto de vista sanitario, social y ético?	√
	¿Los resultados finales del programa están definidos y son medibles?	≈
	¿Es el programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud?	√

√: cumple el criterio; ×: no cumple el criterio; ≈: lo cumple parcialmente; NA: no aplica.

Tomado de Cantero Muñoz (2018):

*No ha sido objeto de este informe actualizar la información sobre este criterio. El cumplimiento parcial de este criterio no es óbice para que el cumplimiento de este criterio sea un supuesto fundamental del modelo económico (matizado por los valores utilizados) y apoyado por el equipo de autores y colaboradores consultados.

**Esta valoración cambia de "cumple parcialmente" en informe de Cantero Muñoz (2018) a "cumple criterio" en el informe actual. Este cambio está motivado por el estudio de coste-efectividad incluido en el presente informe.

IV.4. Necesidades de investigación

De la información recopilada durante la realización de este informe se derivan varias necesidades de investigación que de forma directa o indirecta ayudarían al estudio del coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG. Estas necesidades de investigación se pueden resumir en los siguientes puntos:

- Investigación en servicios de salud en España sobre inmunodeficiencias primarias en general y de IDCG en particular, en especial en lo que se refiere al acceso y uso de recursos sanitarios por parte de la población afectada.
- Investigación sobre las utilidades por estados de salud de la población con IDCG obtenidas mediante instrumentos validados de modo que puedan ser utilizadas en evaluaciones económicas.
- Mejora y explotación de los registros y bases de datos existentes para obtener información epidemiológica con el fin de conocer la incidencia de la IDCG, sus variantes y las características epidemiológicas de esta población.
- Investigación sobre el rendimiento del cribado basado en otras tecnologías (TREC+KREC o MS/MS).
- Reevaluación del análisis coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG basado en datos reales una vez transcurrido cierto tiempo desde su implementación en Cataluña y/o España.

V. Discusión

La IDCG engloba un grupo de enfermedades poco frecuentes, asintomáticas al nacer y se caracteriza por una mayor susceptibilidad a las infecciones oportunistas. Sin tratamiento la IDCG suele conllevar infecciones graves y la muerte generalmente en el primer año de vida. Existe tratamiento que puede llegar a ser curativo mediante TPH o terapia génica dependiendo del caso, pero es de vital importancia la detección temprana para evitar la exposición a virus, bacterias y otros organismos patógenos. La mayor supervivencia se da en pacientes trasplantados a una edad de 3,5 meses o menor. En la actualidad es posible el cribado neonatal de la IDCG basado en la cuantificación de TREC (o TREC+KREC) mediante qPCR. También es posible la detección mediante MS/MS. En España la IDCG no forma parte del programa de cribado neonatal nacional, solo está implementado en Cataluña desde enero de 2017.

La incorporación de nuevas enfermedades al programa de cribado neonatal nacional se ha decidido en los últimos años teniendo en cuenta, entre otros, los informes realizados por la RedETS: por Avalia-t sobre la seguridad y la efectividad, entre otros aspectos, y por el SESCO sobre el coste-efectividad del cribado [28]. El objetivo de este informe ha sido complementar el informe previo realizado por Avalia-t sobre la seguridad y la efectividad del cribado neonatal de la IDCG [22] mediante una revisión de la literatura y una evaluación económica del cribado neonatal poblacional de la IDCG frente a no cribar desde la perspectiva del SNS. De forma complementaria se realizó un análisis de impacto presupuestario y un análisis de las consideraciones éticas, sociales, legales y organizacionales relacionadas con el cribado neonatal de la IDCG. A continuación se discuten los principales hallazgos.

V.1. Estudios de coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG previamente publicados

La revisión sistemática de evaluaciones económicas previas identificó seis estudios, todos ellos de calidad metodológica aceptable. Dos estudios fueron realizados en EE. UU. [23,24], uno en Nueva Zelanda [52], uno en Canadá [25], uno en Reino Unido [26,35] y uno en Países Bajos [53]. En todos ellos se evaluaba el cribado mediante la cuantificación de TREC y se asumían incidencias próximas a las más

habitualmente informadas a nivel mundial, 1:49.000 [26,35], 1:58.000 [24,25,53] y 1:75.000 [23], salvo el estudio neozelandés con una incidencia de 1:104.215, aunque los propios autores reconocen que la cifra de incidencia, basada en los casos diagnosticados en el país en los últimos 13 años, puede estar subestimada [52]. De los seis estudios solo uno, realizado en Canadá, concluye que el cribado neonatal de la IDCG no es coste-efectivo al estimar una RCEI elevada (332.360 dólares canadienses por AVG) [25]. En ese estudio se evaluaban varias enfermedades como potenciales candidatas a entrar en su programa de cribado. Esta podría ser una de las causas por las que no se analiza en profundidad cada una de ellas. En los otros cinco estudios se obtuvieron RCEI que variaban de 17.646 a 28.438 €/AVAC (euros de España de 2019), por lo que los autores concluían que el cribado neonatal de la IDCG era una opción coste-efectiva. Sin embargo, los autores llaman la atención sobre la incertidumbre vista en los resultados. En particular los dos estudios realizados en Europa recomendaron la puesta en marcha de programas de cribado piloto para conocer la verdadera incidencia de la IDCG en sus respectivos países, Reino Unido [26] y Países Bajos [53], ya que este parámetro es determinante del coste-efectividad del cribado.

Durante la revisión de la literatura fueron identificados algunos estudios notables que sin embargo fueron excluidos al no cumplir con los criterios de selección preestablecidos por protocolo. La primera evaluación económica del cribado neonatal de la IDCG fue publicada por McGhee et al. en 2005. Este estudio es excluido de esta revisión sistemática al evaluar un cribado hipotético con diversos posibles valores de sensibilidad y especificidad de la prueba de cribado, que no se especifica si es basada en TREC o PCR, ya que por entonces no había datos disponibles [83]. El estudio retrospectivo de Kubiak et al. comparó los costes del diagnóstico y tratamiento tempranos frente al diagnóstico y tratamiento tardíos en EE. UU. [84] en lugar de cribado frente a no cribado tal y como se definió para esta revisión sistemática. El artículo de Clement et al. también presenta los resultados de un estudio de microcostes en el que se compararon los costes del tratamiento temprano con los costes del tratamiento tardío, en un único grupo que pasó por la prueba de cribado neonatal en Francia [60]. Por último, mencionamos el artículo de Modell et al. que, aunque no preseleccionado inicialmente ni incluíble en esta revisión al no ser una evaluación económica, destaca por su intento de contribuir al estudio del impacto del cribado con un algoritmo tipo árbol [85]. Una revisión recientemente publicada [86] no identificó ninguna evaluación económica

no incluida en esta revisión sistemática por lo que consideramos que la realizada es exhaustiva y actual.

La revisión sistemática de evaluaciones económicas es controvertida dado que el hecho de que una tecnología sea coste-efectiva en un país no implica que lo sea en otro país [87]. Esto se debe a que son estudios contexto-dependientes afectados por la organización del sistema sanitario y por la estructura de costes, por ejemplo. No obstante, las revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas tienen sus ventajas al permitir identificar modelos que puedan ser adaptados a otro país, factores que afectan a los resultados, etc.

V.2. El coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG en España

La revisión de la literatura no permitió identificar ninguna evaluación económica realizada en España, ni los estudios identificados permitían asegurar la transferibilidad de sus resultados a nuestro contexto [87]. Ante esto cabían dos posibilidades, desarrollar un modelo *de novo* o, como ocurrió en este caso, contactar con alguno de los autores de modelos previos para solicitar que compartieran su modelo con la RedETS (SESCS). Se contactó con James Chilcott de la Universidad de Sheffield ya que su modelo para el cribado neonatal de la IDCG [26] fue valorado positivamente desde el punto de vista de la calidad metodológica, relevancia y credibilidad, además de cumplir con los criterios definidos en el protocolo de este informe de ETS y estar implementado en un software accesible (Microsoft Excel). El Dr. Chilcott accedió a compartir su modelo y procedimos a comenzar una colaboración para adaptar su modelo, desarrollado originalmente para Reino Unido, al contexto español.

El modelo consiste en un árbol de decisión donde se evaluó el cribado neonatal poblacional de la IDCG mediante TREC (con punto de corte en 20 copias/ μ L) frente a no cribar esta enfermedad, desde la perspectiva del SNS español y para un horizonte temporal de toda la vida del paciente. En la medida de lo posible, se utilizaron como fuentes de información estudios realizados en población española, aunque ante la falta de datos locales una parte de los parámetros epidemiológicos y de uso de recursos se tomaron de las mismas fuentes utilizadas por Chilcott et al. tras ser validadas mayoritariamente por un equipo de expertos españoles. Los costes unitarios sí procedieron de fuentes españolas. Las principales diferencias entre el modelo para España y el

modelo original para Reino Unido se recogen en un anexo de este informe.

En los resultados del caso base el cribado neonatal permitió diagnosticar entre 6.9 y 8.1 casos de IDCG, dependiendo de la incidencia de IDCG y disminuyó el número de casos detectados tras síntomas y la mortalidad debida a IDCG. El cribado neonatal de la IDCG es más costoso y más efectivo en términos de AVG y AVAC que no cribar. Las RCEI estimadas están por debajo del umbral de coste-efectividad de 25.000 €/AVAC [45,46] cuando el coste de la prueba de cribado es 4 € y por encima de dicho umbral cuando el coste es 6 €. Cuando el coste de la prueba de cribado es 5 € la RCEI está por debajo del umbral si asumimos una incidencia de la IDCG de 1:50.000 y por encima si asumimos una incidencia de 1:60.000. Por tanto, claramente estos dos factores, sobre los que hay cierta incertidumbre son claves para determinar el coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG.

El análisis de sensibilidad también mostró que los resultados son sensibles, entre otros factores, a la tasa de descuento, al coste de la prueba de cribado y a la incidencia de la IDCG. Por ejemplo, cuando no se descuentan ni costes ni beneficios la RCEI disminuye notablemente. Podría estar justificado, tal y como recomienda el NICE, descontar costes y beneficios a una menor tasa de descuento cuando se trata de intervenciones de salud pública donde los beneficios en salud se producen a lo largo de toda la vida (y por tanto son altamente sensibles a la tasa de descuento) [88] mientras que una parte importante de los costes se producen en el momento presente (cuando se da la intervención) y por tanto no son descontados [26,88]. Sin embargo, esto no es lo recomendado explícitamente en España [38] por lo que en nuestro informe se presenta el caso base descontado costes y beneficios al 3% y se prueban valores alternativos en el análisis de sensibilidad.

El coste de la prueba de cribado también es un parámetro clave en la determinación del coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG. Cuanto menor es el coste de la prueba, menor es la RCEI (en el análisis determinístico) y mayor es la probabilidad de que el cribado neonatal de la IDCG sea coste-efectivo (en el análisis probabilístico). Por ejemplo, el cribado neonatal de la IDCG es claramente una opción no coste-efectiva cuando el coste de la prueba de cribado es 6 € o más para incidencias menores de 1:60.000 o 5 € e incidencias menores de 1:70.000.

Otro parámetro clave, en este modelo para España y en otros identificados en la revisión sistemática de la literatura, es la incidencia de la IDCG. La incidencia mundial varía en función de la fuente de 1:50.000 nacidos vivos a 1:100.000, con diferencias regionales observadas [3,6].

En EE.UU. por ejemplo a partir de los datos de programas de cribado neonatal en 11 estados se estimó una incidencia de 1:58.000 (IC 95% 1:46.000-1:80.000). En España la incidencia es desconocida salvo por un estudio retrospectivo no publicado realizado en Cataluña (1:57.000) [4] y por un cribado piloto con pequeño tamaño muestral en Sevilla (1:34.000) [5]. Si la incidencia de la IDCG en España fuera 1:50.000 el cribado neonatal sería una opción coste-efectiva; si la incidencia fuera 1:60.000 el coste-efectividad dependería del coste de la prueba de cribado. Para una incidencia de 1:100.000 o superior como la publicada de forma provisional en Cataluña tras dos años de programa de cribado (1:130.903) [4], el cribado neonatal de la IDCG no sería coste-efectivo.

Otros escenarios multivariados fueron modelados. Para una incidencia de la IDCG de 1:50.000 y un coste de la prueba de cribado aproximado al negociado en Cataluña (5 €), la probabilidad de que el cribado neonatal de la IDCG sea coste-efectivo (para un umbral de 25.000 €/AVAC) sería cercana al 40%. Esta probabilidad es tan baja debido a que se ha incluido en el modelo la incertidumbre en torno a la incidencia de la IDCG en los parámetros de la función de probabilidad (véase anexo 9). Por otro lado, dado que oficialmente no hay un umbral de coste-efectividad en España [89], en el informe se presentan varias CACE, curvas que representan distintos resultados para un amplio número de posibles umbrales.

Todos estos resultados, el del caso base junto con los análisis de sensibilidad, nos muestran que, de tomarse una decisión sobre la inclusión del cribado neonatal de la IDCG en la cartera común de servicios, esta decisión se tomaría con incertidumbre debido al desconocimiento de la incidencia de la IDCG en España.

V.3. Limitaciones del modelo económico adaptado para España

El modelo tiene algunas limitaciones que merecen ser resaltadas. En primer lugar, una limitación radica en la falta de datos epidemiológicos, sobre el uso de recursos y utilidades locales, y particularmente la incertidumbre sobre un parámetro clave como es la incidencia de la IDCG. La falta de datos procedentes de fuentes españolas nos lleva a asumir como propios otros datos documentados en la literatura internacional y ciertos supuestos del modelo de Chilcott et al., corriendo el riesgo de que estos no sean representativos de la realidad española. Esta limitación se ha tratado de superar de dos maneras: a) contando

con expertos españoles que en base a su conocimiento y experiencia han validado los datos utilizados (validez de apariencia), b) realizando análisis de sensibilidad amplios variando todos aquellos valores sobre los que hay más incertidumbre, y c) presentando un caso base múltiple que recoja la incertidumbre sobre los dos parámetros clave (incidencia y coste de la prueba) de modo que el lector rápidamente perciba la importancia de incorporar en el modelo la incertidumbre habida en lugar de asumir como ciertos valores no demostrados.

Una de las posibles limitaciones del modelo es la simplificación al considerarse únicamente dos grandes grupos, la IDCG-ADA y todas las demás IDCG en un único conjunto. Esto se ha debido fundamentalmente a la disponibilidad de abordajes diferenciados y de datos. Una limitación añadida radica en que la qPCR no detecta adecuadamente ciertas formas de IDCG-ADA. Ésta, sin embargo, podría ser detectada por MS/MS, opción no contemplada en el presente informe. El uso del análisis combinado TREC/KREC, el cual podría mejorar la identificación de los casos IDCG-ADA y cuyo coste es superior a la prueba consistente en medir solo TREC, se ha contemplado en la medida en que se ha incluido en el análisis de sensibilidad escenarios donde la sensibilidad es perfecta (100%), donde los falsos positivos incluso el doble de los incluidos en el caso base, y en donde se considera el coste de la prueba de cribado informado por un laboratorio de forma confidencial para la combinación TREC+KREC. Los resultados muestran que, desde el punto de vista del coste-efectividad, de todos estos parámetros el coste de la prueba es el que de forma más determinante puede hacer que el programa de cribado sea coste-efectivo o no, es decir, la decisión de elegir entre TREC o TREC+KREC debe basarse en costes o sopesando los riesgos y beneficios en términos de detección de falsos positivos, y no tanto en ratios coste-efectividad. Por otro lado, existe incertidumbre sobre una gran variedad de parámetros como pueden ser, por ejemplo, la tasa de supervivencia tras terapia génica en pacientes con afectación orgánica significativa, las posibilidades de la terapia génica en formas de IDCG distintas de ADA, o la supervivencia comparativa antes y después de TPH. Estas limitaciones se han tratado se compensar haciendo análisis de sensibilidad.

En segundo lugar no se ha realizado el análisis desde la perspectiva social [38]. Al asumir la perspectiva del sistema sanitario solo se incluyen costes directos sanitarios. Una perspectiva social incluiría los costes incurridos por las familias y los costes por pérdidas de productividad de cuidadores y de los propios pacientes, tanto de aquellos que no lleguen a la edad adulta como de aquellos que sufran secuelas

asociadas al neurodesarrollo. Hasta donde llega nuestro conocimiento no hay información detallada sobre estas variables por lo que un modelo que incluyera estos costes tendría que basarse en supuestos. Por otro lado, la perspectiva social no se abordó porque requeriría modificar la estructura del modelo así como mayor tiempo de programación y esto no es posible en el marco temporal de realización del informe. El estudio realizado permite tomar decisiones al SNS desde su propia perspectiva y comparar resultados con la mayoría de las evaluaciones económicas identificadas en la revisión sistemática.

Por último, los resultados del modelo son similares a los resultados de la mayoría de las evaluaciones económicas precedentes, y especialmente a los resultados del análisis de Chilcott et al. bajo determinadas condiciones del análisis de sensibilidad. En el caso base de Chilcott et al., para una incidencia de 1:49.000 y un precio de la prueba de cribado de 3,5 £, la RCEI es inferior a 20.000 £/AVAC, concluyéndose que el cribado de la IDCG es coste-efectiva [26,35]. Como hemos visto anteriormente, para combinaciones similares de incidencia y coste de la prueba de cribado, en España se obtendrían resultados favorables. No obstante, esto era de esperar dado que se parte del mismo modelo, limitando las posibilidades de análisis de la validez cruzada.

V.4. El impacto presupuestario del cribado neonatal de la IDCG

De forma complementaria se realizó un análisis del impacto presupuestario que supondría la incorporación del cribado neonatal de la IDCG en el SNS. La estimación se realizó sobre el mismo modelo matemático donde se implementó el análisis coste-efectividad. Para un coste de la prueba de cribado de 5 € y una incidencia de la IDCG de 1:50.000 se estimó un impacto presupuestario neto en 5 años de 33,5 millones de euros. Los análisis mostraron que el impacto presupuestario no depende tanto de la incidencia de la IDCG como del precio de la prueba de cribado. Si el coste unitario de la prueba de cribado fuera 4 €, por ejemplo, el impacto presupuestario neto se reduciría hasta 27,9 millones de euros. Parece, por tanto, crítico negociar con la industria un precio que permita implementar el programa de cribado neonatal de la IDCG de forma asumible y sostenible para todo el SNS.

V.5. Consideraciones éticas, sociales, legales y organizacionales asociadas al cribado neonatal de la IDCG

Un objetivo secundario de este informe era describir las consideraciones éticas, sociales, legales y organizacionales más relevantes en relación con la inclusión de la IDCG en el programa de cribado neonatal en España. Se han encontrado argumentos y evidencias adicionales sobre aspectos organizativos, éticos, sociales, y relacionados con los pacientes. No se ha encontrado ninguna consideración legal relevante que suponga una barrera para la implementación del cribado neonatal de la IDCG. La literatura encontrada es de muy baja calidad, consta de 3 revisiones narrativas [20,73,74], 2 argumentaciones éticas [75,76], 1 estudio observacional con cuestionario [77] y la descripción de un procedimiento de organización de un cribado de IDCG [78]. Además, se han valorado los resultados del programa de cribado neonatal en Cataluña [4].

En España, el Documento Marco sobre Cribado Poblacional propone 18 criterios para la inclusión de condiciones en el cribado [80] cuya valoración se ha actualizado parcialmente en este informe. La IDCG cumple la gran mayoría de los criterios para su inclusión. La evidencia es escasa, pero parece que la mayoría de valoraciones coincide en los beneficios de su inclusión en el programa de cribado. Los riesgos del cribado incluyen la ansiedad y preocupación producida por falsos positivos y encuentros de hallazgos anómalos en las pruebas.

El cribado poblacional de IDCG es factible si se cumplen los aspectos señalados en esta revisión y tiene una trayectoria de implementación amplia. La implantación a nivel nacional parte de la misma muestra de sangre del talón que se utiliza para otros cribados [22]. Sería necesario asignar recursos en los 15 laboratorios de referencia del programa de cribado, tanto de personal como de equipamientos. La posibilidad de derivación a los Centros, Servicios y/o Unidades de Referencia del SNS en inmunodeficiencias primarias, actualmente en proceso de designación, podrá asegurar disponer de los recursos y experiencia necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las IDCG detectadas, acorde a los criterios, acordados por el Pleno del CISNS, que deben cumplir estos centros para ser designados [82]. Además, el cribado de IDCG debe cumplir con criterios de calidad y de información. Por último, sería necesario que el programa

se integrara en el sistema sanitario de forma coherente, por ejemplo, en coordinación con el programa de vacunación del lactante.

V.6. Necesidades de investigación que contribuirían al análisis coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG

A lo largo de todo el desarrollo del informe de ETS se han observado una serie de necesidades de investigación que deberían abordarse por parte de todos los agentes interesados, sea la administración, la industria, las sociedades científicas o las asociaciones de pacientes, cada uno en la medida de sus posibilidades. En primer lugar, las evidencias existentes sobre el rendimiento de las pruebas de cribado benefician a la cuantificación de TREC frente a la cuantificación de TREC+KREC, en la medida en que la segunda es a priori más cara que la primera y algunos estudios apunta a un mayor número de falsos positivos con la segunda tecnología. La primera es la tecnología utilizada en el programa implementado en Cataluña (provisto por PerkinElmer); la segunda fue probada en un estudio piloto en Sevilla y Madrid (Roche) [5,29,30,90]. No obstante está prevista la entrada en el mercado de nuevos productos. Aunque una en mayor medida que la otra, ambas necesitan de más investigación clínica (al igual que la investigación del rendimiento de MS/MS para la detección de la IDCG), investigación que podría condicionar la elección de la prueba a ser utilizada en un potencial programa de cribado neonatal nacional, si se decidiera implementar. No obstante, países que anteriormente apostaron por la implementación de TREC-KREC, podrían estar reorientando sus decisiones hacia la implementación, en todo caso, de TREC, dado que la combinación no parece mejorar el rendimiento de la prueba [comunicación personal].

En segundo lugar, escasea la investigación en España en servicios de salud, uso de recursos, calidad de vida, utilidades, etc., en inmunodeficiencias primarias en general y en IDCG en particular. Recientemente se ha completado el primer estudio sobre calidad de vida en niños con inmunodeficiencias primarias en España, utilizando el *Pediatric Quality of Life Inventory* (PEDSQL) [91]. Estudios como este podrán contribuir al conocimiento sobre estas enfermedades e informar en el futuro de utilidades por estados de salud para su uso en evaluaciones económicas. Por otro lado, el reciente impulso dado al Registro Estatal de Enfermedades Raras [92] y al Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias (REDIP) [93], puede ser una oportunidad

para conocer aspectos epidemiológicos y de otro tipo que sean de utilidad tanto para la prestación de la atención sanitaria como para la investigación.

En tercer lugar, transcurrido cierto tiempo y tras la obtención de datos más fiables que los actuales, se debería reevaluar el análisis coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG, haciendo uso del mismo modelo informado en el presente informe, con el fin de probar su validez predictiva al mismo tiempo que informar la toma de decisiones futura. La reevaluación necesitaría de esos datos más fiables los cuales pueden obtenerse tras el paso del tiempo y la acumulación de datos por parte del programa en Cataluña, tras la puesta en marcha de un piloto (cuestionable según algunos expertos) más amplio que el actual programa de cribado de Cataluña, o incluso tras la implementación del programa de cribado a nivel nacional.

V.7. Reflexión final

A la hora de tomar decisiones se debe tener en cuenta que conocer la incidencia de la IDCG tiene en sí mismo un coste en tiempo y en recursos. En California la incidencia de IDCG se estimó en 1:49.700 tras dos años de programa de cribado [55], tras 6,5 años la incidencia disminuyó a 1:65.000 [54]. En Cataluña, los dos primeros años de cribado neonatal permitieron la identificación de un caso confirmado de IDCG [4]; al cabo de algo más de tres años se confirmaron dos nuevos casos lo cual resultaría en una incidencia de 1:74.187 [comunicación personal]. A priori esta incidencia no es la real y podría aumentar en el medio plazo según se vayan detectando nuevos casos. Sin embargo, pueden pasar años antes de que se alcance un tamaño muestral suficiente que permita alcanzar un valor estable cercano a la incidencia real, sobre todo si tenemos en cuenta que la población de California es 5 veces la población de Cataluña. De hecho, es posible que incluso implementando el programa de cribado neonatal a nivel nacional lleve años conocer la incidencia de la IDCG en España, dado que la población de California es algo menor que la población de España y que la tasa de fertilidad en California es mayor que la española.

En el caso de las enfermedades raras, poco prevalentes, es preciso aunar esfuerzos para obtener datos epidemiológicos de forma temprana y alcanzar objetivos de forma eficiente. Es claro por ejemplo que se necesitan estudios poblacionales amplios para conocer la incidencia y prevalencia de enfermedades poco comunes. No obstante, en opinión de algunos expertos, es importante evitar estudios piloto en zonas

geográficas cercanas y/o similares ya que estos supondrían una inversión innecesaria cuando hay datos disponibles.

El cribado neonatal en concreto necesita, además, que el coste de la prueba sea suficientemente bajo como para que sea eficiente aplicarla sistemáticamente a toda la población de neonatos. Según nuestras estimaciones, la falta de información sobre la incidencia de la enfermedad en nuestro país obligaría a tomar decisiones en condiciones de incertidumbre. En cualquier caso, de implementarse el programa de cribado de la IDCG, el coste de la prueba sería un factor clave y modificable mediante negociación entre proveedores y autoridades sanitarias de modo que se asegure que el programa sea coste-efectivo.

La implementación de cualquier tecnología debe basarse en un conjunto de criterios entre los que se cuenta el coste-efectividad. En la decisión de las autoridades sanitarias podrían pesar otros criterios, más allá del coste-efectividad, que defienden la implementación del programa de cribado de la IDCG [94]. No obstante, la eficiencia y la cohesión del sistema sanitario no pueden perderse de vista, de forma que, de tomarse la decisión de implementación, se deberían crear las condiciones para que la prueba de cribado tenga un coste por determinación tal que el programa sea coste-efectivo e, idealmente, igual para todas las CC. AA. Cataluña es la segunda CC. AA. española con mayor número de nacimientos al año. Es crucial que las CC. AA. con menor número de nacimientos puedan conseguir un precio similar. El mejor precio posible podría conseguirse por un demandante único aduciendo un gran volumen de compra como elemento negociador de peso o, alternativamente, si la detección se realizara en unos pocos laboratorios de referencia para todo el país. Estas decisiones serán especialmente críticas, sobre todo si tenemos en cuenta que ninguna ampliación del programa de cribado anteriormente abordada en España ha conllevado la reducción en el precio de las pruebas [comunicación personal], por lo que existe el riesgo, si no se aborda, de que el coste de la prueba sea superior al eficiente en aquellas CC. AA. con menor número de nacimientos o poder negociador.

VI. Conclusiones

- La mayoría de las evaluaciones económicas publicadas concluyen que el cribado neonatal de la IDCG parece ser coste-efectivo aunque existe incertidumbre. Los dos estudios realizados previamente en Europa, en Reino Unido y Países Bajos, recomiendan estudios piloto con el fin de conocer la incidencia de la enfermedad, ya que este es un parámetro clave que condiciona el coste-efectividad.
- La evaluación económica realizada para España, comparando el cribado neonatal de la IDCG con la alternativa de no cribar desde la perspectiva del SNS, estima varias RCEI que, dependiendo de la incidencia de la IDCG y del coste unitario de la prueba de cribado, entre otros factores, están por encima o por debajo del umbral de coste-efectividad o disponibilidad máxima a pagar por un AVAC.
- Cuando el coste de la prueba de cribado es 4 € (o menos), incluir la IDCG en el programa de cribado neonatal es una opción coste-efectiva para un umbral de 25.000 €/AVAC.
- Cuando el coste de la prueba de cribado es 6 € (o más), incluir la IDCG en el programa de cribado neonatal no es una opción coste-efectiva para un umbral de 25.000 €/AVAC.
- Cuando el coste de la prueba de cribado está en torno a 5 €, el coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG depende de la incidencia de la IDCG asumida, siendo coste efectiva si es 1:50.000 y no coste-efectiva si es 1:60.000.
- Todos estos resultados deben ser analizados teniendo en cuenta la alta incertidumbre debido al desconocimiento de la incidencia real de la IDCG en España.
- Se estima que la introducción de la IDCG en el programa de cribado neonatal tendría un impacto presupuestario neto en 5 años para el SNS que varía de 27,9 millones de euros (incidencia de la IDCG 1:50.000, coste de la prueba de cribado 4 €) a 39,1 millones de euros (incidencia de la IDCG 1:50.000, coste de la prueba de cribado 6 €).

VII. Recomendaciones

- Suponiendo que la incidencia de la IDCG en España fuera 1:50.000, la introducción de esta enfermedad en el programa de cribado neonatal sería recomendable desde el punto de vista del coste-efectividad y teniendo en cuenta una disponibilidad a pagar máxima de 25.000 €/AVAC, siempre y cuando el coste de la prueba por determinación fuera 5 € o menos.
- Suponiendo que la incidencia de la IDCG en España fuera 1:60.000, la introducción de esta enfermedad en el programa de cribado neonatal sería recomendable desde el punto de vista del coste-efectividad y teniendo en cuenta una disponibilidad a pagar máxima de 25.000 €/AVAC, siempre y cuando el coste de la prueba por determinación fuera 6 € o menos.
- Si la incidencia de la IDCG en España fuera inferior a 1:60.000, la introducción de esta enfermedad en el programa de cribado neonatal no sería recomendable desde el punto de vista del coste-efectividad y teniendo en cuenta una disponibilidad a pagar máxima de 25.000 €/AVAC.
- Puesto que el coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG y el impacto presupuestario que supondría para el SNS dependen del coste unitario de la prueba de cribado por determinación, se recomienda establecer mecanismos de negociación centralizados o coordinados que garanticen un coste por determinación eficiente, sostenible y similar en todo el territorio nacional, independiente del número de pruebas realizadas.
- De implementarse el cribado neonatal de la IDCG en el programa nacional, se recomienda evaluar su coste-efectividad e impacto en el medio y largo plazo.

Contribución de los autores, colaboradores y revisores externos

Autores

- *Lidia García Pérez*. ✉ Economista de la Salud. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Gestión del proyecto; revisión de la literatura, extracción y síntesis de datos; adaptación del modelo económico; y redacción de este informe.
- *Paula Cantero Muñoz*. Unidade de Asesoramento Científico-Técnico, avalia-t. Axencia de Coñecemento en Saúde (ACIS), Galicia – Asesoría, revisión de la literatura, extracción y síntesis de datos, y redacción de este informe.
- *Carmen Guirado Fuentes*. Física. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Adaptación y validación del modelo económico, y redacción del informe.
- *Ana Toledo Chávarri*. Socióloga. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Revisión de la literatura, extracción y síntesis de datos, y redacción de este informe.
- *Ana María de Pascual y Medina*. Enfermera. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) – Revisión de la literatura, extracción y síntesis de datos, y redacción de este informe.
- *María Vicenta Labrador Cañadas*. Jefa de Área de la Unidad de Programas de Cribado. Ministerio de Sanidad. – Asesoría y revisión de este informe.
- *Laia Asso Ministral*. Servei de Salut Maternoinfantil, Sub-direcció General de Promoció de la Salut, Secretaria de Salut Pública | Departament de Salut, Catalunya – Asesoría y revisión de este informe.

- *James Chilcott*. School of Health and Related Research. The University of Sheffield, Reino Unido – Asesoría metodológica, apoyo en la adaptación del modelo al ámbito español, y revisión parcial de este informe.
- *Alice R Bessey*. School of Health and Related Research. The University of Sheffield, Reino Unido – Asesoría metodológica, apoyo en la adaptación del modelo al ámbito español, y revisión parcial de este informe.
- *Iñigo Gorostiza Hormaetxe*. Investigador Facultativo en Economía de la Salud. Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, España – Asesoría y revisión de este informe.
- *Felicitas Díaz-Flores Estévez*. Doctora en Medicina y Especialista en Bioquímica Clínica. Unidad de Diagnóstico Molecular del Hospital Universitario de Canarias. Profesor Asociado del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la ULL. Responsable del Laboratorio de Cribado Neonatal de Canarias – Asesoría y revisión de este informe.
- *Manuel Collazo Herrera*. Geógrafo y Economista, PhD. Investigador Titular del Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología (INHEM), y Profesor Titular de la Escuela Nacional de Salud Pública (ENSAP), MINSAP de Cuba – Revisión de la calidad metodológica de las evaluaciones económicas seleccionadas.
- *Estefanía Herrera Ramos*. Doctora en Ciencias de la Salud. Licenciada en Biología sanitaria-celular y Biología genético-molecular. Documentalista en Ciencias de la Salud. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Diseño y ejecución de la estrategia de búsqueda de estudios de coste-efectividad y revisión de este informe.
- *Leticia Rodríguez Rodríguez*. Documentalista. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Diseño y ejecución de las estrategias de búsqueda de literatura para la documentación del modelo.
- *Iván Castilla-Rodríguez*. Universidad de La Laguna – Asesoría y revisión de este informe.
- *Renata Linertová*. Economista de la Salud. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN). Red de

Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Revisión de la literatura y redacción de este informe.

- *Manuel Posada de la Paz*. Director del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, del Instituto de Salud Carlos III – Revisión de este informe.
- *Pedro G. Serrano Aguilar*. Jefe del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Revisión de este informe.

✉ lidia.garciaperez@sescs.es

Colaboradores expertos

- *Luis Ignacio González Granado*. Unidad de Inmunodeficiencias. Departamento de Pediatría. Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre, Madrid.
- *Pere Soler*. Jefe de la Unidad de Infecciones e inmunodeficiencias en Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Revisores externos

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de los siguientes reconocidos expertos en el tema, para asegurar su calidad, precisión y validez. Las aportaciones realizadas fueron incorporadas al documento sólo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad.

- *Elena Dulín*. Responsable del Laboratorio de Cribado Neonatal de la Comunidad de Madrid de 1985 a 2018.
- *Anna García Altés*. Responsable del Observatori d'Innovació en Gestió de la Sanitat (AQuAS), Barcelona.
- *Janet Delgado Rodríguez*. Enfermera, doctora en Filosofía. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.

Declaración de intereses

Los autores del presente informe, otros colaboradores y los revisores externos completaron un formulario de declaración de intereses.

Los autores del presente informe declaran no tener conflictos de intereses en relación con la tecnología evaluada y los comparadores considerados, con la siguiente excepción:

- Alice R Bessey y James Chilcott son autores de una de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión. Dado este potencial conflicto de interés, estos autores no han contribuido a la revisión sistemática de evaluaciones económicas, ni en su diseño, análisis, ni redacción de resultados. Su contribución se limita a los métodos y resultados de la evaluación económica desarrollada desde la perspectiva del SNS español y para la que se ha hecho uso del modelo matemático desarrollado por estos dos autores para Reino Unido.

Los revisores externos declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Los colaboradores expertos con los que hemos contado son reconocidos clínicos de nuestro país con algún tipo de conflicto de interés con el contenido de este informe. Sin embargo, se ha considerado fundamental contar con su asesoría dado su conocimiento sobre la IDCG y el cribado neonatal de esta enfermedad. Su papel se ha restringido a revisar el protocolo de trabajo y/o una primera versión del presente informe, así como facilitar datos locales y contribuir a la validación de la adaptación del modelo de coste-efectividad de Reino Unido a España. Sus aportaciones en ningún caso modificaron el alcance, diseño y plan de trabajo establecido ni las conclusiones del informe.

Representantes de los pacientes, sociedades científicas e industria

Representantes de pacientes y familiares

- *Carlos Jiménez Contreras*. Presidente de la Asociación Española de Déficit Inmunitarios (AEDIP), actuando en nombre de AEDIP y las asociaciones citadas a continuación. Revisión del protocolo y de la versión preliminar del informe.
 - Asociación Española de Déficit Inmunitarios Primarios (AEDIP)
 - Asociación Catalana de Déficit Inmunitarios (ACADIP)
 - Asociación Balear de Déficit Inmunitarios (ABADIP)
 - Asociación Andaluza de Déficit Inmunitarios (ANADIP)
 - *International Patient Organisation For Primary Immunodeficiencies* (IPOPI)
 - Federación Española De Enfermedades Raras (FEDER)

Representantes de sociedades científicas

- *José Carlos Rodríguez Gallego*, experto designado por la Sociedad Española de Inmunología (SEI). Revisión del protocolo y de la versión preliminar del informe.
- *Olaf Neth*, experto designado por la Asociación Española de Pediatría (AEP). Revisión del protocolo y de la versión preliminar del informe.

Industria

- *Ildfonso Mínguez y Susana Rodríguez-Vilariño*. PerkinElmer. Aportación de información en fase inicial del proyecto y revisión de la versión preliminar del informe.
- *Joan Guma*. Roche Diagnostics S.L. Aportación de información en fase inicial del proyecto y revisión de la versión preliminar del informe.

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de las partes

interesadas en la tecnología y/o el problema de salud bajo estudio. Las aportaciones realizadas fueron incorporadas al documento sólo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad. En el anexo 7 se presentan los comentarios recibidos y las respuestas de los autores.

Referencias

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):24–64.
2. Orphanet. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos [Internet]. 2019 [cited 2019 Feb 2]. Available from: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=ES>
3. van der Burg M, Mahlaoui N, Gaspar HB, Pai SY. Universal Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Front Pediatr.* 2019;7(September):1–5.
4. Argudo-Ramírez A, Martín-Nalda A, Marín-Soria JL, López-Galera RM, Pajares-García S, de Aledo-Castillo JMG, et al. First universal newborn screening program for severe combined immunodeficiency in europe. Two-years' experience in catalonia (spain). *Front Immunol.* 2019;10(OCT):1–10.
5. de Felipe B, Olbrich P, Goycochea-Valdivia W, Delgado-Pecellin C, Sanchez-Moreno P, Sánchez B, et al. Newborn screening for primary T- and B-cell immune deficiencies — A prospective study in Andalucía. *Int J Neonatal Screen.* 2017;3(4):1–10.
6. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in 11 Screening Programs in the United States. *JAMA.* 2014 Aug 20;312(7):729.
7. Dvorak CC, Haddad E, Buckley RH, Cowan MJ, Logan B, Griffith LM, et al. The genetic landscape of severe combined immunodeficiency in the United States and Canada in the current era (2010-2018). *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):405–7.
8. Genetics Home Reference [Internet]. [cited 2019 Dec 15]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/adenosine-deaminase-deficiency>
9. McWilliams LM, Dell Railey M, Buckley RH. Positive Family History, Infection, Low Absolute Lymphocyte Count (ALC), and Absent Thymic Shadow: Diagnostic Clues for All Molecular Forms of Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(4):585–91.
10. Abolhassani H, Chou J, Bainter W, Platt CD, Tavassoli M, Momen T, et al. Clinical, immunologic, and genetic spectrum of 696 patients with combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1450–8.

11. Lagresle-Peyrou C, Olichon A, Sadek H, Roche P, Tardy C, Da Silva C, et al. A gain-of-function RAC2 mutation is associated with bone-marrow hypoplasia and an autosomal dominant form of severe combined immunodeficiency. *Haematologica*. 2020 Jan 9;
12. Hershfield M. Adenosine Deaminase Deficiency [Internet]. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. E, editor. GeneReviews®. Seattle: University of Washington; 2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1483/>
13. Allenspach E, Rawlings D, Scharenberg A. X-Linked Severe Combined Immunodeficiency [Internet]. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al., editor. GeneReviews®. Seattle: University of Washington; 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1410/>
14. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1763–70.
15. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, Dvorak CC, Puck JM, Logan BR, et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Apr;133(4):1092–8.
16. Kohn DB, Hershfield MS, Puck JM, Aiuti A, Blincoe A, Gaspar HB, et al. Consensus approach for the management of severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):852–63.
17. Pavel-Dinu M, Wiebking V, Dejene BT, Srifa W, Mantri S, Nicolas CE, et al. Gene correction for SCID-X1 in long-term hematopoietic stem cells. *Nat Commun*. 2019;10(1):1634.
18. South E, Cox E, Meader N, Woolacott N, Griffin S. Strimvelis® for Treating Severe Combined Immunodeficiency Caused by Adenosine Deaminase Deficiency: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Highly Specialised Technology Evaluation. *PharmacoEconomics - Open*. 2019;3(2):151–61.
19. Heimall J, Logan BR, Cowan MJ, Notarangelo LD, Griffith LM, Puck JM, et al. Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: A PIDTC natural history study. *Blood*. 2017;130(25):2718–27.
20. Heimall J, Cowan MJ. Long term outcomes of severe combined immunodeficiency: therapy implications. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(11):1029–40.
21. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, et al. Transplantation outcomes for severe combined

- immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med.* 2014;371(5):434–46.
22. Cantero Muñoz P, Puñal Riobóo J. Efectividad clínica del cribado neonatal para la detección precoz de la inmunodeficiencia combinada grave. 2018.
 23. Chan K, Davis J, Pai SY, Bonilla FA, Puck JM, Apkon M. A Markov model to analyze cost-effectiveness of screening for severe combined immunodeficiency (SCID). *Mol Genet Metab.* 2011;104(3):383–9.
 24. Ding Y, Thompson JD, Kobrynski L, Ojodu J, Zarbalian G, Grosse SD. Cost-Effectiveness/Cost-Benefit Analysis of Newborn Screening for Severe Combined Immune Deficiency in Washington State. *J Pediatr.* 2016 May;172(3):127–35.
 25. Institute of Health Economics. Newborn blood spot screening for galactosemia, tyrosinemia type I, homocystinuria, sickle cell anemia, sickle cell/beta-thalassemia, sickle cell/hemoglobin C disease, and severe combined immunodeficiency. Alberta STE Report. Alberta, Canada; 2016.
 26. Chilcott J, Bessey A, Leaviss J, Wong R, de la Cruz C. Cost-effectiveness of screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in the NHS Newborn Blood Spot Screening Programme. Sheffield; 2017.
 27. Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actuali. Boletín Oficial del Estado BOE núm. 269, 6 de noviembre; 2014.
 28. Serrano-Aguilar P, Castilla-Rodríguez I, Vallejo-Torres L, Valcárcel-Nazco C, García-Pérez L. Neonatal screening in Spain and cost-effectiveness. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2015;3(9):971–94.
 29. Olbrich P, De Felipe B, Delgado-Pecellin C, Rodero R, Rojas P, Aguayo J, et al. Primer estudio piloto en España sobre el cribado neonatal de las inmunodeficiencias primarias: TRECS y KRECS identifican linfopenias T y B graves. *An Pediatr.* 2014;81(5):310–7.
 30. López-Nevado M, González Granado LI, Salmon-Rodríguez N, Casamayor-Polo L, Blas-Espada J, Bustos-Lozano G, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) by quantification of T-cell excision circles (TRECS) and kappa deleting recombination excision circles (KRECS) in Guthrie card: first pilot study in Madrid Community. In: 41 Congreso de la Sociedad Española de Inmunología. Sevilla, España; 2019.
 31. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart

- GL. Methods for the economic evaluation of health care programme. Third edition; Methods for the economic evaluation of health care programme. Third edition. Oxford: Oxford University Press; 2005.
32. Shemilt I, Thomas J, Morciano M. A web-based tool for adjusting costs to a specific target currency and price year. *Evid Policy A J Res Debate Pract.* 2010 Jan 1;6(1):51–9.
 33. CCEMG—EPPI-Centre Cost - Converter v. 1.6. The Campbell and Cochrane Economics Methods Group (CCEMG) and the Evidence for Policy and Practice Information and Coordinating Centre (EPPI-Centre). [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 1]. Available from: <https://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/>
 34. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000097.
 35. Bessey A, Chilcott J, Leaviss J, de la Cruz C, Wong R. A Cost-Effectiveness Analysis of Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in the UK. *Int J Neonatal Screen.* 2019 Aug 30;5(3):28.
 36. Jaime Caro J, Eddy DM, Kan H, Kaltz C, Patel B, Eldessouki R, et al. Questionnaire to assess relevance and credibility of modeling studies for informing health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health.* 2014 Mar 1;17(2):174–82.
 37. EUnetHTA. EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit & Glossary. 2011.
 38. López-Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2008. 1–95 p.
 39. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Heal.* 2013 Mar;16(2):231–50.
 40. Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 9]. Available from: https://www.ine.es/prensa/mnp_1s2019_p.pdf
 41. EUnetHTA. Methods for health economic evaluations - A guideline based on current practices in Europe. 2014.
 42. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de Datos de Información Sanitaria BotPlus [Internet]. [cited 2020 Dec 1]. Available from:

- <https://www.portalfarma.com/inicio/botplus20/Paginas/Bot-PLUS-2-0.aspx>
43. Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R, et al. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2004;8(36).
 44. Instituto Nacional de Estadística. Tablas de Mortalidad [Internet]. 2018 [cited 2020 Feb 6]. Available from: www.ine.es
 45. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Heal Econ (United Kingdom)*. 2018;27(4):746–61.
 46. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, García-Pérez L, Castilla I, Valcárcel Nazco C, Linertová R, et al. Valor Monetario de un Año de Vida Ajustado por Calidad: Estimación empírica del coste de oportunidad en el Sistema Nacional de Salud. 2015.
 47. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. Model Transparency and Validation: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. *Value Heal*. 2012 Sep;15(6):843–50.
 48. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Heal*. 2014 Jan;17(1):5–14.
 49. Hausmann A, Blasco J. Elaboración y validación de instrumentos metodológicos para la evaluación de productos de las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias: Manual para la Evaluación Ética en la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Madrid. Agencia Laín Entralgo; 2010.
 50. EUnetHTA Joint Action 2 WP 8. HTA Core Model ® version 3.0. 2016;
 51. Lewin S, Bohren M, Rashidian A, Munthe-Kaas H, Glenton C, Colvin CJ, et al. Applying GRADE-CERQual to qualitative evidence synthesis findings-paper 2: how to make an overall CERQual assessment of confidence and create a Summary of Qualitative Findings table. *Implement Sci*. 2018;13(Suppl 1):10.
 52. Health Partners Consulting Group Limited. Cost-effectiveness of newborn screening for Severe Combined Immune Deficiency. A Report prepared for the National Screening Unit. 2014.
 53. Van der Ploeg CPB, Blom M, Bredius RGM, van der Burg M, Schielen PCJ, Verkerk PH, et al. Cost-effectiveness of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr*. 2019;178(5):721–9.
 54. Amatuni GS, Currier RJ, Church JA, Bishop T, Grimbacher E, Nguyen AA-C, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia in California, 2010-

2017. *Pediatrics*. 2019 Dec 2;143(2):S58.2-S59.
55. Kwan A, Church JA, Cowan MJ, Agarwal R, Kapoor N, Kohn DB, et al. Newborn Screening for SCID and T Cell Lymphopenia in California: Results of the First Two Years. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):140–50.
 56. Thomas C, Durand-Zaleski I, Frenkiel J, Mirallié S, Léger A, Cheillan D, et al. Clinical and economic aspects of newborn screening for severe combined immunodeficiency: DEPISTREC study results. *Clin Immunol*. 2019;202(January):33–9.
 57. Adams SP, Rashid S, Premachandra T, Harvey K, Ifederu A, Wilson MC, et al. Screening of neonatal UK dried blood spots using a duplex TREC screening assay. *J Clin Immunol*. 2014;34(3):323–30.
 58. Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z, Slatter M, Cant A, Davies EG, et al. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: The case for newborn screening. *Obstet Gynecol Surv*. 2011;66(7):398–9.
 59. Agencia Europea de Medicamentos. European public assessment report (EPAR) for Strimvelis. 2016.
 60. Clément MC, Mahlaoui N, Mignot C, Le Bihan C, Rabetrano H, Hoang L, et al. Systematic neonatal screening for severe combined immunodeficiency and severe T-cell lymphopenia: Analysis of cost-effectiveness based on French real field data. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jun;135(6):1589–93.
 61. Shahryari A, Saghaeian Jazi M, Mohammadi S, Razavi Nikoo H, Nazari Z, Hosseini ES, et al. Development and Clinical Translation of Approved Gene Therapy Products for Genetic Disorders. *Front Genet*. 2019;10(SEP):868.
 62. Real Decreto 81/2014, de 7 de febrero, por el que se establecen normas para garantizar la asistencia sanitaria transfronteriza, y por el que se modifica el Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación. BOE núm. 34, de 8 de febrero de 2014; 2014 p. 10915–48.
 63. Railey MD, Lokhnygina Y, Buckley RH. Long-term clinical outcome of patients with severe combined immunodeficiency who received related donor bone marrow transplants without pretransplant chemotherapy or post-transplant GVHD prophylaxis. *J Pediatr*. 2009 Dec;155(6):834-840.e1.
 64. Mazzolari E, Forino C, Guerci S, Imberti L, Lanfranchi A, Porta F, et al. Long-term immune reconstitution and clinical outcome after stem cell transplantation for severe T-cell immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Oct;120(4):892–9.
 65. Salvador-Carulla L, Symonds S. Health services use and costs in people with intellectual disability: building a context knowledge base for evidence-informed policy. *Curr Opin Psychiatry*. 2016

- Mar;29(2):89–94.
66. Knapp M, Romeo R, Beecham J. Economic cost of autism in the UK. *Autism*. 2009 May;13(3):317–36.
 67. García-Pérez L, Linertová R, Santos-Hernández B, Ramos-García V, Valcárcel-Nazco C, Canal-Bedia R, et al. Uso de medicamentos y coste del trastorno del espectro autista en España: el Estudio ASDEU. In: XXXIX Jornadas de Economía de la Salud. 2019.
 68. Neven B, Leroy S, Decaluwe H, Le Deist F, Picard C, Moshous D, et al. Long-term outcome after hematopoietic stem cell transplantation of a single-center cohort of 90 patients with severe combined immunodeficiency. *Blood*. 2009 Apr 23;113(17):4114–24.
 69. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Guía descriptiva de la prestación con productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud [Internet]. 2015. Available from: https://www.msbs.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/docs/042015_GuiaProdDiet_2ed.PDF
 70. Slatter MA, Rogerson EJ, Taylor CE, Galloway A, Clark JE, Flood TJ, et al. Value of bronchoalveolar lavage before haematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiency or autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Sep;40(6):529–33.
 71. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Estudios longitudinal y transversal. Bilbao: Fundación Faustino Orbeago; 2004. 31 p.
 72. Oblikue Consulting S. Base de datos de costes sanitarios y ratios coste-efectividad españoles: eSalud [Internet]. [cited 2020 Dec 1]. Available from: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>
 73. Borte S, Von Döbeln U, Hammarström L. Guidelines for newborn screening of primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Hematol*. 2013;20(1):48–54.
 74. Buelow BJ, Verbsky JW, Routes JM. Newborn screening for SCID: lessons learned. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(6):579–84.
 75. Alsina L, Llobet-Agulló P, Soler-Palacín P. Ampliación del cribado neonatal a la detección de inmunodeficiencias combinadas graves. Un imperativo moral. *An Pediatr*. 2014;81(5):273–4.
 76. Puck JM. Lessons for Sequencing from the Addition of Severe Combined Immunodeficiency to Newborn Screening Panels. *Hastings Cent Rep*. 2018;48:S7–9.
 77. Chan A, Scalchunes C, Boyle M, Puck JM. Early vs. delayed diagnosis of severe combined immunodeficiency: A family perspective survey. *Clin Immunol*. 2011 Jan;138(1):3–8.
 78. Comeau AM, Hale JE, Pai S-Y, Bonilla FA, Notarangelo LD,

- Pasternack MS, et al. Guidelines for implementation of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Inher Metab Dis*. 2010 Oct 20;33(S2):273–81.
79. Einöder Moreno M, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte I: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, homocistinuria, acidemia glutárica tipo I, acidemia isovalérica y deficie. 2013.
 80. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Documento Marco sobre Cribado Poblacional. Madrid; 2010.
 81. King JR, Hammarström L. Newborn Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):56–66.
 82. Ministerio de Sanidad. Criterios homologados, acordados por el Consejo Interterritorial, que deben cumplir los CSUR para ser designados como de referencia del Sistema Nacional de Salud [Internet]. [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/docs/Fesp/Fesp75.pdf>
 83. McGhee SA, Stiehm ER, McCabe ERB. Potential costs and benefits of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Pediatr*. 2005;147(5):603–8.
 84. Kubiak C, Jyonouchi S, Kuo C, Garcia-Lloret M, Dorsey MJ, Sleasman J, et al. Fiscal Implications of Newborn Screening in the Diagnosis of Severe Combined Immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014 Nov;2(6):697–702.
 85. Modell V, Knaus M, Modell F. An analysis and decision tool to measure cost benefit of newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) and related T-cell lymphopenia. *Immunol Res*. 2014;60(1):145–52.
 86. Elsink K, van Montfrans JM, van Gijn ME, Blom M, van Hagen PM, Kuijpers TW, et al. Cost and impact of early diagnosis in primary immunodeficiency disease: A literature review. *Clin Immunol*. 2020;213(February):108359.
 87. Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, et al. Transferability of Economic Evaluations Across Jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force Report. *Value Heal*. 2009 Jun;12(4):409–18.
 88. National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the methods of technology appraisal 2013 (April 2013) [Internet]. 2013 [cited 2019 Dec 20]. Available from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/foreword>
 89. Sacristán JA, Oliva J, Campillo-Artero C, Puig-Junoy J, Pinto-Prades JL, Dilla T, et al. [What is an efficient health intervention in

- Spain in 2020?]. *Gac Sanit.* 2020;34(2):189–93.
90. de Felipe B, Olbrich P, Lucenas JM, Delgado-Pecellin C, Pavon-Delgado A, Marquez J, et al. Prospective neonatal screening for severe T- and B-lymphocyte deficiencies in Seville. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(1):70–7.
 91. Ridao-Manonellas S, Fábregas-Bofill A, Núñez-Rueda G, González-Amores M, García-Prat M, López-Seguer L, et al. Health-Related Quality of Life and Multidimensional Fatigue Scale in Children with Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2020 May;40(4):602–9.
 92. Real Decreto 1091/2015, de 4 de diciembre, por el que se crea y regula el Registro Estatal de Enfermedades Raras. *Boletín Oficial del Estado BOE* núm. 307, de 24 de diciembre; 2015 p. 121923–64.
 93. Resolución de 9 de abril de 2019, del Instituto de Salud Carlos III, O.A., M.P., por la que se publica el Convenio con la Sociedad Española de Inmunología, la Asociación Española de Pediatría y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, para e. *BOE* núm. 212, de 4 de septiembre de 2019; 2019 p. 95923–8.
 94. Gaspar B. A White Paper on the need for newborn (at-birth) screening for severe combined immunodeficiency (SCID) in Europe [Internet]. 2016 [cited 2020 Mar 15]. Available from: http://www.idfa.org.au/wp-content/uploads/2016/12/NBS-SCID_White-Paper_Prof-B-Gaspar-others.pdf

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda de evaluaciones económicas

MEDLINE – Ovid SP		
1	(Neonatal Screening/ or ((Mass Screening or Screening) and (newborn* or infant* or neonat* or child* or birth)) or (((earl* and (diagnosis* or detec*)).tw. or (earl* and (diagnostic* or detec*))) and (newborn* or infant* or neonat* or child* or Birth))).tw.	117016
2	(Severe Combined Immune Deficiency or Severe Combined Immunodeficiency or Severe Combined Immune Deficiencies or Severe Combined Immunodeficiencies).ti,ab. or Severe Combined Immunodeficiency/ or SCID.ti,ab. or IDCG.ti,ab. or primary immune deficiency.ti,ab. or Immunologic Deficiency Syndromes.ti,ab.	21923
3	1 and 2	494
4	Economics/	26998
5	exp "costs and cost analysis"/	222062
6	Economics, Dental/	1901
7	exp economics, hospital/	23351
8	Economics, Medical/	8996
9	Economics, Nursing/	3986
10	Economics, Pharmaceutical/	2838
11	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	705598
12	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	26907
13	value for money.ti,ab.	1522
14	budget\$.ti,ab.	26815
15	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	851241
16	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	3825
17	(metabolic adj cost).ti,ab.	1289
18	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	23155
19	16 or 17 or 18	27336
20	15 not 19	844954

21	letter.pt.	1016484
22	editorial.pt.	482432
23	historical article.pt.	349841
24	21 or 22 or 23	1830523
25	20 not 24	810868
26	exp animals/ not humans/	4549113
27	25 not 26	760066
28	bmj.jn.	75816
29	"cochrane database of systematic reviews".jn.	14026
30	health technology assessment winchester england.jn.	1223
31	28 or 29 or 30	91065
32	27 not 31	754171
33	3 and 32	36

EMBASE		
#1	'newborn screening'/mj	7579
#2	'early diagnosis'/mj	9002
#3	'mass screening':ti,ab OR screening:ti,ab	653933
#4	newborn*:ti,ab OR infant*:ti,ab OR neonat*:ti,ab OR child*:ti,ab OR birth:ti,ab	2410485
#5	#3 AND #4	86258
#6	(earl* NEAR/3 (diagnosis* OR detec* OR diagnostic*)):ti,ab	257885
#7	#1 OR #2 OR #5 OR #6	340558
#8	'combined immunodeficiency'/mj OR 'severe combined immunodeficiency'/mj	3739
#9	'severe combined immune deficiency':ti,ab OR 'severe combined immunodeficiency':ti,ab OR 'severe combined immune deficiencies':ti,ab OR 'severe combined immunodeficiencies':ti,ab	6754
#10	scid:ti,ab OR idcg:ti,ab OR 'primary immune deficiency':ti,ab OR 'immunologic deficiency syndromes':ti,ab	30195
#11	#8 OR #9 OR #10	33703
#12	#7 AND #11	1032
#13	'health economics'	64980
#14	'economic evaluation'/exp	253249
#15	'health care cost'/exp	243583

#16	'pharmacoeconomics'	81786
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	485755
#18	econom*:ti,ab OR cost:ti,ab OR costs:ti,ab OR costly:ti,ab OR costing:ti,ab OR price:ti,ab OR prices:ti,ab OR pricing:ti,ab OR pharmacoeconomic*:ti,ab	786783
#19	expenditure*:ti,ab NOT energy:ti,ab	30500
#20	(value NEAR/2 money):ti,ab	1852
#21	budget*:ti,ab	30086
#22	#18 OR #19 OR #20 OR #21	815755
#23	#17 OR #22	1044938
#24	letter:it	962456
#25	editorial:it	524662
#26	note:it	662311
#27	#24 OR #25 OR #26	2149429
#28	#23 NOT #27	955179
#29	(metabolic NEAR/1 cost):ti,ab	1149
#30	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ti,ab	3727
#31	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ti,ab	25419
#32	#29 OR #30 OR #31	29361
#33	#28 NOT #32	949067
#34	'animal'/de	1749759
#35	'animal experiment'/exp	2038962
#36	'nonhuman'/de	5013477
#37	rat:ti,ab,lnk OR rats:ti,ab,lnk OR mouse:ti,ab,lnk OR mice:ti,ab,lnk OR hamster:ti,ab,lnk OR hamsters:ti,ab,lnk OR animal:ti,ab,lnk OR animals:ti,ab,lnk OR dog:ti,ab,lnk OR dogs:ti,ab,lnk OR cat:ti,ab,lnk OR cats:ti,ab,lnk OR bovine:ti,ab,lnk OR sheep:ti,ab,lnk	3824591
#38	#34 OR #35 OR #36 OR #37	7976358
#39	'human'/exp	18010565
#40	'human experiment'	375681
#41	#39 OR #40	18012099
#42	#38 NOT (#38 AND #41)	6059572
#43	#33 NOT #42	870548
#44	'09598146':is	56876
#45	1469493x:is OR 13665278:is	16527

#46	17561833:is	22995
#47	#44 OR #45 OR #46	90196
#48	#43 NOT #47	864733
#49	'conference abstract':it	2488117
#50	#48 NOT #49	840676
#51	#12 AND #50	49

Web of Science		
# 1	TS=("Neonatal Screening") OR TS=(("Mass Screening" OR "Screening") AND (newborn* OR infant* OR neonat* OR child* OR "Birth")) OR TS((((earl* AND (diagnosis* OR detec*)) OR (earl* AND (diagnostic* OR detec*)) AND (newborn* OR infant* OR neonat* OR child* OR "Birth")))) OR TI=("Neonatal Screening") OR TI=(("Mass Screening" OR "Screening") AND (newborn* OR infant* OR neonat* OR child* OR "Birth")) OR TI((((earl* AND (diagnosis* OR detec*)) OR (earl* AND (diagnostic* OR detec*)) AND (newborn* OR infant* OR neonat* OR child* OR "Birth"))))	935.090
# 2	TEMA: ((Severe Combined Immune Deficiency OR Severe Combined Immunodeficiency OR Severe Combined Immune Deficiencies OR Severe Combined Immunodeficiencies OR Severe Combined Immunodeficiency OR SCID OR IDCG OR primary immune deficiency OR Immunologic Deficiency Syndromes) OR TITLE: (Severe Combined Immune Deficiency OR Severe Combined Immunodeficiency OR Severe Combined Immune Deficiencies OR Severe Combined Immunodeficiencies OR Severe Combined Immunodeficiency OR SCID OR IDCG OR primary immune deficiency OR Immunologic Deficiency Syndromes))	86.142
# 3	#2 AND #1	4.119
# 4	TI=(economic OR economics OR economy OR economical* OR pharmaco-economic* OR cost OR costs OR expenditure OR expenditures OR budget OR expense OR expenses OR market OR spend OR spends OR spending OR payment OR payments OR out-of-pocket) AND TI=(burden OR disease OR diseases OR care OR driver OR drivers OR treatment OR treatments OR treating OR treated OR treat OR management OR pattern OR patterns OR inpatient OR outpatient OR hospital OR medical OR insurance OR out-of-pocket OR service OR services OR drug OR drugs OR pharmaceutical OR pharmaceuticals OR resource OR resources OR therapy OR coverage OR health OR healthcare OR health-care OR diagnosis OR diagnostic OR medicine OR medicines OR medication OR prevention OR vaccination OR vaccine OR screening OR screen OR	332.769

	analysis OR vaccine OR utilization OR allocation OR illness OR illnesses OR evaluation OR impact OR saving OR savings OR containment OR prophylaxis OR surgery OR rehabilitation OR generic OR generics OR biosimilar OR biosimilars OR injection OR injections OR implant OR implants OR implantation OR psychiatry OR technology OR assessment)	
# 5	#4 AND #3	26

Anexo 2. Relevancia y credibilidad del modelo de Chilcott et al.

Pregunta		Respuesta
Relevance		
1	Is the population relevant?	Sí
2	Are any critical interventions missing?	No
3	Are any relevant outcomes missing?	No
4	Is the context (settings and circumstances) applicable?	Sí
Credibility		
Validation		
1	Is external validation of the model sufficient to make its results credible for your decision?	Sí
2	Is internal verification of the model sufficient to make its results credible for your decision?	Sí
3	Does the model have sufficient face validity to make its results credible for your decision?	Sí
Design		
4	Is the design of the model adequate for your decision problem?	Sí
Data		
5	Are the data used in populating the model suitable for your decision problem?	Sí
Analysis		
6	Were the analyses performed using the model adequate to inform your decision problem?	Sí
7	Was there an adequate assessment of the effects of uncertainty?	Sí
Reporting		
8	Was the reporting of the model adequate to inform your decision problem?	Sí
Interpretation		
9	Was the interpretation of results fair and balanced?	Sí
Conflict of Interest		
10	Were there any potential conflicts of interest?	No

11	If there were potential conflicts of interest, were steps taken to address these?	(no procede)
Fuente: J. Jaime Caro, David M. Eddy, Hong Kan, Cheryl Kaltz, Bimal Patel, Randa Eldessouki, Andrew H. Briggs. Questionnaire to Assess Relevance and Credibility of Modeling Studies for Informing Health Care Decision Making: An ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force Report. Value in Health 2014; 17(2):174-182.		

Anexo 3. Principales diferencias entre el modelo adaptado para España y el modelo original desarrollado para Reino Unido (Chilcott et al.)

	Modelo adaptado para España por RedETS	Modelo original desarrollado para Reino Unido por Chilcott et al. (2017)
Tamaño de la población	372.777 (nacimientos en España en 2018)	780.835 (nacimientos en Reino Unido en 2015)
Perspectiva	Sistema Nacional de Salud	<i>National Health Service</i> (NHS) y <i>Personal Social Services</i> (PSS)
Moneda y año	Euros de España de 2019	Libras esterlinas de 2014/2015
Caso base	Determinístico	Probabilístico
Tasa de descuento	3% para costes y beneficios	3,5% para costes y beneficios
Tasa de descuento en análisis de sensibilidad	0% y 5% para costes y beneficios + otros similares a Chilcott et al. (con fines comparativos)	1,5% para costes y beneficios; 3,5% para costes y 1,5% para beneficios
Umbral de coste-efectividad de referencia	25.000 €/AVAC	20.000 y 30.000 £/AVAC
Incidencia de IDCG en caso base	1:50.000 y 1:60.000 (supuesto)	1:49.000 (comunicación personal)
Coste unitario de la prueba	3,5 £ (incluye repeticiones)	Varios costes
Fuente de parámetros asociados a otros hallazgos	Datos del programa de cribado neonatal de la IDCG de Cataluña tras 2 años de (Argudo Ramírez et al., 2019),	Chilcott et al. (2017) utilizó datos de California tras 2 años de cribado neonatal: Kwan et al., 2013 Bessey et al. (2019), publicación actualizada de Chilcott et al., utilizó datos de California tras 6,5 años de cribado neonatal (Amaturi et al., 2019).
Uso de recursos (algunas de las diferencias más notables)	Se añade el estudio de proliferación linfocitaria para el diagnóstico. El seguimiento se realiza por un único profesional en la Unidad de Inmunodeficiencias. La consulta nutricional corresponde a un pediatra.	No incluye el estudio de proliferación linfocitaria. El seguimiento es realizado por dos profesionales, un inmunólogo y un pediatra. La consulta nutricional corresponde a un nutricionista.

	Modelo adaptado para España por RedETS	Modelo original desarrollado para Reino Unido por Chilcott et al. (2017)
Fuentes de costes unitarios	Fuentes de España con menor nivel de detalle en comparación con las fuentes de Reino Unido.	Fuentes de Reino Unido con mayor nivel de detalle en comparación con las fuentes de España.
Otras fuentes	Nacimientos, tasas de mortalidad, pesos por niveles de edad procedentes de fuentes españolas	Nacimientos, tasas de mortalidad, pesos por niveles de edad procedentes de fuentes inglesas
Análisis de impacto presupuestario	Realizado	No realizado

Anexo 4. Estrategia de búsqueda de estudios sobre IDCG realizados en España

MEDLINE – Ovid SP		
1	Severe Combined Immunodeficiency/	3739
2	("Severe Combined Immune Deficiency" or "Severe Combined Immunodeficiency" or "Severe Combined Immune Deficiencies" or "Severe Combined Immunodeficiencies").ti,ab.	5522
3	(IDCG or "primary immune deficiency" or "Immunologic Deficiency Syndromes").ti,ab.	408
4	1 or 2 or 3	8150
5	(spain or espagne or espana or espaa or spanien or spagna or espanya or catalunya or catalonia or catalogne or cataluna or catala or barcelon* or tarragona or lleida or lerida or girona or gerona or sabadell or hospitalet or lhospitalet) or (valencia* or castello* or alacant or alicant*) or (murcia* or cartagen* not indias)) or (andalu* or sevilla* or granad* or huelva or almeria or cadiz or jaen or malaga or (cordoba not argentin*)) or (extremadura or caceres or badajoz or madrid) or (castilla or salamanca or zamora or valladolid or segovia or soria or palencia or avila or burgos) or (leon not (france or clermont or rennes or lyon or USA or mexic*)) or (galicia or gallego or compostela or vigo or corun* or ferrol or orense or ourense or pontevedra or lugo) or (oviedo or gijon or asturia*) or (cantabr* or santander) or (vasco or euskadi or basque or bilbao or bilbo or donosti* or san sebastian or vizcaya or bizkaia or guipuzcoa or gipuzkoa or alava or araba or vitoria or gasteiz) or (navarr* or nafarroa or pamplona or iruna or irunea) or (logron* or rioj*) or (aragon* or zaragoza or teruel or huesca) or (mancha or ciudad real or albacete or cuenca) or (toledo not (ohio or us or usa or OH)) or (guadalajara not mexic*) or (balear* or mallorca or menorca or ibiza or eivissa) or (palmas or lanzarote or canari* or tenerif*) or (ceuta or melilla) or (osasunbide* or osakidetza or insalud or sergas or catsalut or sespa or osasunbidea or imsalud or sescam or ib-salut)).in.	589967
6	4 and 5	104

Anexo 5. Estrategia de búsqueda de utilidades asociadas a inmunodeficiencias primarias

MEDLINE – Ovid SP		
1	("primary immune deficiency" or "Immunologic Deficiency Syndromes").ti,ab.	405
2	("primary immunodeficiency disorders" or "PIDs").ti,ab.	960
3	"primary inmunodeficien*".ti,ab.	4424
4	1 or 2 or 3	4997
5	health utilit*.ti,ab.	1942
6	utilities.ti,ab.	6694
7	disutilit*.ti,ab.	442
8	health state value*.ti,ab.	180
9	health state utilit*.ti,ab.	639
10	health state preference*.ti,ab.	119
11	eq-5d.ti,ab.	7295
12	eq5d.ti,ab.	517
13	euroqol.ti,ab.	5115
14	"euro qol".ti,ab.	163
15	sf-6d.ti,ab.	734
16	sf6d.ti,ab.	32
17	sf6.ti,ab.	1523
18	sf 6.ti,ab.	456
19	short form 6.ti,ab.	92
20	sf six.ti,ab.	5
21	sfsix.ti,ab.	0
22	short form six.ti,ab.	33
23	hui.ti,ab.	1121
24	hui1.ti,ab.	4
25	hui2.ti,ab.	143
26	hui3.ti,ab.	320
27	"rosser".ti,ab.	95

28	"quality of well being".ti,ab.	407
29	"quality of wellbeing".ti,ab.	20
30	qwb.ti,ab.	201
31	halex.ti,ab.	29
32	"Health and Activities Limitation Index".ti,ab.	6
33	"tto".ti,ab.	1002
34	"time tradeoff".ti,ab.	246
35	"time trade off".ti,ab.	1137
36	"standard gamble".ti,ab.	826
37	visual analog experiment*.ti,ab.	0
38	discrete choice experiment*.ti,ab.	1466
39	"Value of Life"/	5669
40	"health related quality of life".ti,ab.	40686
41	hrqol.ti,ab.	15077
42	hrql.ti,ab.	3337
43	hql.ti,ab.	97
44	hqol.ti,ab.	103
45	h qol.ti,ab.	8
46	hr qol.ti,ab.	734
47	Quality-Adjusted Life Years/	11562
48	"quality adjusted life".ti,ab.	12033
49	qald*.ti,ab.	36
50	qale*.ti,ab.	143
51	qtime*.ti,ab.	2
52	qaly*.ti,ab.	9818
53	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52	78670
54	4 and 53	38

Anexo 6. Estrategia de búsqueda sobre aspectos, éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales

MEDLINE – Ovid SP		
1	Neonatal Screening/	9470
2	((((Mass Screening or Screening) and (newborn* or infant* or neonat* or child* or birth)) or ((earl* and (diagnosis* or detec*)),.tw. or (earl* and (diagnostic* or detec*))) and (newborn* or infant* or neonat* or child* or Birth)).tw.	118055
3	1 or 2	120669
4	(Severe Combined Immune Deficiency or Severe Combined Immunodeficiency or Severe Combined Immune Deficiencies or Severe Combined Immunodeficiencies).ti,ab. or Severe Combined Immunodeficiency/ or SCID.ti,ab. or IDCG.ti,ab. or primary immune deficiency.ti,ab. or Immunologic Deficiency Syndromes.ti,ab.	22063
5	3 and 4	520
6	((("semi-structured" or semistructured or unstructured or informal or "in-depth" or indepth or "face-to-face" or structured or guide) adj3 (interview* or discussion* or questionnaire*)) or (focus group* or qualitative or ethnograph* or fieldwork or "field work" or "key informant")).ti,ab. or interviews as topic/ or focus groups/ or narration/ or qualitative research/	349953
7	exp Ethics/ or ethics.fs. or (ethic* or bioethic* or unintended consequences or (skills and training) or (benefits and harms) or beliefs or patient* autonomy or dignity or moral* or religio* or human rights or humanism or patient* integrity or principlism or normativ* or principle-base* or beneficence or non-maleficence or philosoph* or aristoteles or socrates or justice or fairness or patient* expectation or patient* accessibility or Beauchamp or childress or wide reflective* or socratic or social shaping or casuistry or coherence analy* or eclectic* or right to die or right to life or social value* or ethnic value* or personal value* or benefit-harm or harm-benefit or elsi or elsa).ti,kw. or (ethic* or bioethic* or unintended consequences or (skills and training) or (benefits and harms) or beliefs or patient* autonomy or dignity or moral* or religio* or human rights or humanism or patient* integrity or principlism or normativ* or principle-base* or beneficence or non-maleficence or philosoph* or aristoteles or socrates or justice or fairness or patient* expectation or patient* accessibility or Beauchamp or childress or wide reflective*	296871

	or socratic or social shaping or casuistry or coherence analy* or eclectic* or right to die or right to life or social value* or ethnic value* or personal value* or benefit-harm or harm-benefit or elsi* or elsa).ab. /freq=2	
8	exp Legislation as Topic/ or exp Jurisprudence/ or Legislation & Jurisprudence.fs. or exp Patient Rights/ or exp Personhood/ or exp Prejudice/ or exp Privacy/ or exp Disclosure/ or exp Fraud/ or exp Government Regulation/ or exp Healthcare Disparities/ or exp Health Services Accessibility/ or exp Humanism/ or exp Human Rights/ or exp Insurance, Health, Reimbursement/ or exp Uncertainty/ or (((Healthcare or Health Care or nonclinical or Community Based) adj (Deliver* or Distribution* or System*)),ti,ab. or (legal* or liabilit* or litigation* or constitutional or justice* or law or laws or jurisprudence* or complicit* or privacy or private* or confidential*) or ((care or treatment) adj2 (duty or obligat*)) or (social* adj (responsibl* or obligat*)) or ((informed or presumed) adj2 (choice or decision making))),ti,ab,kf. or (basic right* or duty to know or equally access* or external pressure* or fundamental right* or human right* or informed choice* or informed decision* or public pressure* or regulatory frame* or right of access* or right to know or acceptance or accessibility or accountability or autonomy or beneficence or civil right* or communitarian* or community value* or confidentiality or dignity or directive or disclosure or discrimination or equality or equity or fairness or freedom or harm or inequalit* or inequity or patient* integrity or justice or law or lawmaker* or lawsuit* or lawyer* or legacy or legal* or legislation or legitimacy or liability or litigation or medicolegal or non-coverage or nonmaleficence or non- maleficence or normative* or normativity or permissibility or prejudice* or privacy or reimburse* or social value* or stigma* or transparency or uncertainty or value judgment).ab. /freq=2	1052229
9	exp Decision Making, Organizational/ or Efficiency, Organizational/ or Models, Organizational/ or Organizational Objectives/ or exp Personnel Management/ or exp Professional Practice/ or "Organization and Administration"/ or Healthcare Common Procedure Coding System/ or Case Managers/ or Program Development/ or "Organization and Administration".fs. or organizational.ti,ab,kw. or ((organization* or work or workflow or work flow or work planning or implement* or information needs or need assessment* or skills or attitud* or culture or patient path or user path or client path or quality assurance or sustainability or centralization or decentralization or hospital management or manager* or supplier*) adj9 (patient* or client* or user or users or practice* or hospital* or home* or primary care or clinical or	811677

10	<p>Medical or nurse* or physician* or profesional*)),ti,ab. exp Social Stigma/ or exp Social Values/ or exp Stereotyping/ or Social welfare/mj or (Social* or ((stigma* or burden* or Impact* or choice* or information need* or communication* or self-care or selcare or self-management or trade-off) and (Patient* or individual* or person* or care-giver* or caregiver* or carer or carers* or client or communit* or consumer* or public* or user* or sufferer* or suffering or diseased or troubled or sick* or invalid or people or proband* or survivor* or famil* or familial or kindred* or relative* or spous* or partner* or couple* or participant* or child* or teenager* or adolescent* or youth or girl* or boy* or adult* or elder* or older* or female* or male* or women* or men* or mother* or father* or parent* or matern*)))..ti.</p>	256972
11	<p>exp Patient Preference/ or exp Patient Satisfaction/ or (patient-center* or patientcenter* or profesional-patient*).ti,ab,kw. or ((Patient* or individual* or person* or care-giver* or caregiver* or carer or carers* or client or communit* or consumer* or public* or user* or sufferer* or suffering or diseased or troubled or sick* or invalid or people or proband* or survivor* or famil* or familial or kindred* or relative* or spous* or partner* or couple* or participant* or child* or teenager* or adolescent* or youth or girl* or boy* or adult* or elder* or older* or female* or male* or women* or men* or mother* or father* or parent* or matern*) adj5 (prescrib* or Elicit* or Choice* or Logit or Adheren* or Preferen* or service-user or preference* or opinion* or perception* or perce* or perspective* or view* or voice* or experienc* or expectat* or wish or wishes or attitud* or lifespan* or refus* or patient autonomy or activities of daily living or quality of life or everyday life or decisi* or paticipat* or involvement* or desir* or activation or empower* or adaptat* or educat* or knowledge*)).ti,kw.</p>	347321
12	<p>exp Patient acceptance of health care/ or Attitude to Health/mj or Patient Participation/mj or caregivers/mj or ((Patient* or individual* or person* or care-giver* or caregiver* or carer or carers* or client or communit* or consumer* or public* or user* or sufferer* or suffering or diseased or troubled or sick* or invalid or people or proband* or survivor* or kindred* or relative* or spous* or partner* or couple* or participant* or child* or teenager* or adolescent* or youth or girl* or boy* or adult* or elder* or older* or female* or male* or women* or men* or mother* or father* or parent* or matern*) adj9 (acceptanc* or acceptab* or valuation* or service-user or preference* or opinion* or perception* or perce* or perspective* or view* or voice* or experience* or expectation* or wish or wishes or value or attitud* or wellbeing or well-being or self-care or self* or belief* or concern* or worr* or burden* or problem*</p>	592857

	or distress or psychology* or social activit* or friend* or emotion* or satisf* or dissatisf* or happ* or unhapp* or behav* or lifestyle or routine* or life* or autonom* or activit* of daily living or quality of life or everyday life or skeptic* or enthusias* or daily lives or frequent-or-daily-users)).ti,kw.	
13	5 and 6	78
14	5 and 7	4
15	5 and 8	16
16	5 and 9	16
17	5 and 10	5
18	5 and 11	7
19	5 and 12	15
20	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	113
21	limit 20 to yr="2009 -Current"	73

EMBASE

#26	(#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24) AND [2009-2019]/py	79
#25	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	89
#24	#12 AND #18	9
#23	#12 AND #17	6
#22	#12 AND #16	13
#21	#12 AND #15	25
#20	#12 AND #14	19
#19	#12 AND #13	38
#18	'patient attitude'/exp OR 'patient participation'/exp OR 'patient decision making'/exp OR 'patient preference'/exp OR 'patient satisfaction'/exp OR 'patient centered':ti,ab,de OR patientcentered:ti,ab,de OR 'patient center*':ti,ab,de OR patientcenter*':ti,ab,de OR 'profesional patient*':ti,ab,de OR (((patient* OR individual* OR person* OR care giver* OR caregiver* OR 'care giver*' OR carer OR carers* OR client OR communit* OR consumer* OR public* OR user* OR sufferer* OR suffering OR diseased OR troubled OR sick* OR invalid OR people OR proband* OR survivor* OR famil* OR familial OR kindred* OR relative* OR spous* OR partner* OR couple* OR participant* OR child* OR teenager* OR adolescent* OR youth OR girl* OR boy* OR adult* OR elder* OR older* OR female* OR male*OR women* OR men* OR mother* OR father* OR parent* OR matern*) NEAR/1 (prescrib* OR elicit* OR choice* OR logit OR adheren* OR preferen* OR 'service user' OR preference* OR opinion* OR perception* OR perce* OR perspective* OR view* OR voice* OR experie nc* OR expectat* OR wish OR wishes OR attitud* OR li	486157

	<p>fespan* OR refus* OR 'patient autonomy' OR 'activities of daily living' OR 'quality of life' OR 'everyday life' OR decisi* OR paticipat* OR involvement* OR desir* OR activation OR empower* OR adaptat* OR educat* OR knowledge*)):ti) OR (((patient* OR individual* OR person* OR 'care giver*' OR caregiver* OR 'care giver*' OR carer OR carers* OR client OR communit* OR consumer* OR public* OR user* OR sufferer* OR suffering OR diseased OR troubled OR sick* OR invalid OR people OR proband* OR survivor* OR famil* OR familial OR kindred* OR relative* OR spous* OR partner* OR couple* OR participant* OR child* OR teenager* OR adolescent* OR youth OR girl* OR boy* OR adult* OR elder* OR older* OR female* OR male* OR women* OR men* OR mother* OR father* OR parent* OR matern*) NEAR/1 (acceptanc* OR acceptab* OR valuation* OR wellbeing OR 'well being' OR 'self care' OR self* OR belie* OR concern* OR worry* OR burden* OR problem* OR distress OR psychology* OR 'social activit*' OR friend* OR emotion* OR satisf* OR dissatisf* OR happ* OR unhapp* OR behav* OR lifestyle OR routine* OR life* OR autonom* OR skeptic* OR enthusias* OR 'daily lives' OR daily OR 'frequent or daily users')):ti)</p>	
#17	<p>'social acceptance'/mj OR 'social aspect'/mj OR 'social norm'/mj OR 'social problem'/mj OR 'social rejection'/mj OR 'social status'/mj OR 'social structure'/mj OR 'social aspects and related phenomena'/mj OR social:ti OR 'social factor':ti,de OR 'social aspect*':ti OR 'social norm':ti OR 'social burden*':ti OR 'social impact*':ti OR (((choice* OR 'information needs' OR communication* OR 'self care' OR 'self management' OR 'trade off' OR planning) NEAR/2 (social OR patient*)):ab) OR (((stigma* OR burden* OR impact* OR choice* OR 'information need*' OR communication* OR 'self care' OR selcare OR 'self management' OR 'trade off') NEAR/5 (patient* OR individual* OR person* OR 'care giver*' OR caregiver* OR carer OR carers* OR client OR communit* OR consumer* OR public* OR user* OR sufferer* OR suffering OR diseased OR troubled OR sick* OR invalid OR people OR proband* OR survivor* OR famil* OR familial OR kindred* OR relative* OR spous* OR partner* OR couple* OR participant* OR child* OR teenager* OR adolescent* OR youth OR girl* OR boy* OR adult* OR elder* OR older* OR female* OR male* OR women* OR men* OR mother* OR father* OR parent*</p>	259848

	OR matern*)):ti)	
#16	'organization'/mj OR 'personnel management'/mj OR 'professional practice'/mj OR 'organization and management'/mj OR 'healthcare common procedure coding system'/mj OR 'case manager'/mj OR 'program development'/mj OR organizational:ti,de OR 'patient path':ti,ab,de OR 'user path':ti,ab,de OR 'client path':ti,ab,de OR (((organization* OR workflow OR 'work flow' OR 'work planning' OR implementation* OR 'information needs' OR 'need assessment*' OR skills OR attitud* OR culture OR 'quality assurance' OR sustainability OR centralization OR decentralization OR 'hospital managesocialment' OR manager* OR supplier) NEAR/9 (patient* OR client* OR user OR users OR practice* OR hospital* OR home* OR 'primary care' OR clinical OR medical OR nurse* OR physician* OR profesional* OR clinician*)):ti,ab)	495328
#15	'legal aspect'/mj OR 'law'/exp OR 'justice'/exp OR 'jurisprudence'/mj OR 'patient right'/exp OR 'personhood'/de OR 'prejudice'/exp OR 'privacy'/exp OR 'fraud'/exp OR 'government'/exp OR 'health care disparity'/mj OR 'health services accessibility'/mj OR 'humanism'/mj OR 'human rights'/mj OR 'reimbursement'/mj OR (((healthcare OR 'health care' OR nonclinical OR 'community based') NEAR/1 (deliver* OR distribution*)):ti,ab) OR legal*:ti,de OR liability*:ti OR litigation*:ti,ab,de OR constitutional:ti,ab,de OR justice*:ti,de OR law:ti,de OR laws:ti,de OR jurisprudence*:ti,de OR complicit*:ti,ab,de OR privacy:ti,ab,de OR confidential*:ti,ab,de OR (((care OR treatment) NEAR/2 (duty OR obligat*)):ti,ab,de) OR ((social* NEAR/1 (responsibl* OR obligat*)):ti,ab,de) OR (((informed OR presumed) NEAR/2 (choice OR 'decision making'))):ti,ab,de) OR 'basic right*':ti OR 'duty to know':ti OR 'equally access*':ti OR 'external pressure*':ti OR 'fundamental right*':ti OR 'human right*':ti OR 'informed choice*':ti OR 'informed decision*':ti OR 'public pressure*':ti OR 'regulatory frame*':ti OR 'right of access*':ti OR 'right to know':ti OR acceptance:ti OR accessibility:ti OR accountability:ti OR autonomy:ti OR beneficence:ti OR 'civil right*':ti OR communitarian*:ti OR 'community value*':ti OR confidentiality:ti OR dignity:ti OR directive:ti OR disclosure:ti OR discrimination:ti OR equality:ti OR equity:ti OR fairness:ti OR freedom:ti OR harm:ti OR inequalit*:ti OR inequity:ti OR 'patient*	853691

	integrity':ti OR justice:ti OR law:ti OR lawmaker*:ti OR lawsuit*:ti OR lawyer*:ti OR legacy:ti OR legal*:ti OR legislation:ti OR legitimacy:ti OR liability:ti OR litigation:ti OR medicolegal:ti OR 'non coverage':ti OR nonmaleficence:ti OR 'non maleficence':ti OR normative*:ti OR normativity:ti OR permissibility:ti OR prejudice*:ti OR privacy:ti OR reimburse*:ti OR transparency:ti OR uncertainty:ti OR 'value judgment':ti	
#14	'ethics'/exp OR 'ethics' OR ethic*:ti,de OR bioethic*:ti,de OR 'unintended consequences':ti,de OR 'skills and training':ti,de OR 'benefits and harms':ti,de OR beliefs:ti,de OR 'patient* autonomy':ti,de OR dignity:ti,de OR moral*:ti,de OR religio*:ti,de OR 'human rights':ti,de OR humanism:ti,de OR 'patient* integrity':ti,de OR principlism:ti,de OR normativ*:ti,de OR 'principle base*':ti,de OR beneficence:ti,de OR 'non maleficence':ti,de OR philosoph*:ti,de OR aristoteles:ti,de OR socrates:ti,de OR justice:ti,de OR fairness:ti,de OR 'patient* expectation*':ti,de OR 'patient* accessibility':ti,de OR beauchamp:ti,de OR childress:ti,de OR 'wide reflective*':ti,de OR socratic:ti,de OR 'social shaping':ti,de OR casuistry:ti,de OR 'coherence analy*':ti,de OR eclectic*:ti,de OR 'right to die':ti,de OR 'right to life':ti,de OR 'social value*':ti,de OR 'ethnic value*':ti,de OR 'personal value*':ti,de OR 'benefit harm':ti,de OR 'harm benefit':ti,de OR elsi:ti,de OR elsa:ti,de	497015
#13	((('semi structured' OR semistructured OR unstructured OR info rma OR 'in-depth' OR indepth OR 'face-to- face' OR structured OR guide) NEAR/3 (interview* OR discussion* OR questionnaire*)):ti,de) OR (focus:ti,de AND group*:ti,de) OR qualitative:ti,de OR ethnograph*:ti,de OR fieldwork:ti,de OR 'field work':ti,de OR 'key informant':ti,de OR 'qualitative research'/exp) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ('article'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'article in press'/it)	148941
#12	#7 AND #11	1,048
#11	#8 OR #9 OR #10	33,998
#10	scid:ti,ab OR idcg:ti,ab OR 'primary immune deficiency':ti,ab OR 'immunologic deficiency syndromes':ti,ab	30,468
#9	'severe combined immune deficiency':ti,ab OR 'severe combined immunodeficiency':ti,ab OR 'severe combined immune deficiencies':ti,ab OR 'severe combined immunodeficiencies':ti,ab	6,813
#8	'combined immunodeficiency'/mj OR 'severe combined immunodeficiency'/mj	3,769

#7	#1 OR #2 OR #5 OR #6	345,482
#6	(earl* NEAR/3 (diagnosis* OR detec* OR diagnostic*)):ti,ab	261,559
#5	#3 AND #4	87,601
#4	newborn*:ti,ab OR infant*:ti,ab OR neonat*:ti,ab OR child*:ti,ab OR birth:ti,ab	2,435,772
#3	'mass screening':ti,ab OR screening:ti,ab	663,846
#2	'early diagnosis'/mj	9,178
#1	'newborn screening'/mj	7652

Web of Science

17	#16 Bases de datos= WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO Período de tiempo=2009-2019 Idioma de búsqueda=Auto	329
16	#15 OR #14 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10	567
15	#9 AND #3	35
14	#8 AND #3	27
13	#7 AND #3	105
12	#6 AND #3	8
11	#5 AND #3	105
10	#4 AND #3	361
9	TI=("patient attitude" OR "patient participation" OR "patient decision making" OR "patient preference" OR "patient satisfaction" OR "patient centered" OR patientcentered OR "patient center*" OR patientcenter* OR "profesional patient*" OR (((patient* OR individual* OR person* OR "care giver*" OR caregiver* OR "care giver*" OR carer OR carers* OR client OR communit* OR consumer* OR public* OR user* OR sufferer* OR suffering OR diseased OR troubled OR sick* OR invalid OR people OR proband* OR survivor* OR famil* OR familial OR kindred* OR relative* OR spous* OR partner* OR couple* OR participant* OR child* OR teenager* OR adolescent* OR youth OR girl* OR boy* OR adult* OR elder* OR older* OR female* OR male* OR women* OR men* OR mother* OR father* OR parent* OR matern*) NEAR/1 (prescrib* OR elic* OR choice* OR logit OR adheren* OR preferen* OR "service user" OR preference* OR opinion* OR perception* OR perce* OR perspective* OR view* OR voice* OR experienc* OR expectat* OR wish OR wishes OR attitud* OR lifespan* OR refus* OR "patient autonomy" OR "activities of daily living" OR "quality of life" OR "everyday life" OR decisi* OR participat* OR involvement* OR desir* OR activation OR empower* OR adaptat* OR educat* OR knowledge*)) OR (((patient* OR individual* OR person* OR "care giver*" OR	516.655

	caregiver* OR "care giver*" OR carer OR carers* OR client OR communit* OR consumer* OR public* OR user* OR sufferer* OR suffering OR diseased OR troubled OR sick* OR invalid OR people OR proband* OR survivor* OR famil* OR familial OR kindred* OR relative* OR spous* OR partner* OR couple* OR participant* OR child* OR teenager* OR adolescent* OR youth OR girl* OR boy* OR adult* OR elder* OR older* OR female* OR male* OR women* OR men* OR mother* OR father* OR parent* OR matern*) NEAR/1 (acceptanc* OR acceptab* OR valuation* OR wellbeing OR "well being" OR "self care" OR self* OR belief* OR concern* OR worr* OR burden* OR problem* OR distress OR psychology* OR "social activit*" OR friend* OR emotion* OR satisf* OR dissatisf* OR happ* OR unhapp* OR behav* OR lifestyle OR routine* OR life* OR autonom* OR skeptic* OR enthusias* OR "daily lives" OR daily OR "frequent or daily users"))))	
8	TI=(social OR "social acceptance" OR "social aspect" OR "social norm" OR "social problem" OR "social rejection" OR "social status" OR "social structure" OR "social aspects and related phenomena" OR social OR "social factor" OR "social aspect*" OR "social norm" OR "social burden*" OR "social impact*" OR (((choice* OR "information needs" OR communication* OR "self care" OR "self management" OR "trade off" OR planning) NEAR/2 (social OR patient*))) OR (((stigma* OR burden* OR impact* OR choice* OR "information need*" OR communication* OR "self care" OR selcare OR "self management" OR "trade off") NEAR/5 (patient* OR individual* OR person* OR "care giver*" OR caregiver* OR carer OR carers* OR client OR communit* OR consumer* OR public* OR user* OR sufferer* OR suffering OR diseased OR troubled OR sick* OR invalid OR people OR proband* OR survivor* OR famil* OR familial OR kindred* OR relative* OR spous* OR partner* OR couple* OR participant* OR child* OR teenager* OR adolescent* OR youth OR girl* OR boy* OR adult* OR elder* OR older* OR female* OR male* OR women* OR men* OR mother* OR father* OR parent* OR matern*))))))	702.813
7	TS= ("personnel management" OR "professional practice" OR "organization and management" OR "healthcare common procedure coding system" OR "case manager" OR "program development" OR organizational OR "patient path" OR "user path" OR "client path" OR (((organization* OR workflow OR "work flow" OR "work planning" OR implementation* OR "information needs" OR "need assessment*" OR skills OR attitud* OR culture OR "quality assurance" OR	938.262

	sustainability OR centralization OR decentralization OR "hospital managementsocialment" OR manager* OR supplier) NEAR/9 (patient* OR client* OR user OR users OR practice* OR hospital* OR home* OR "primary care" OR clinical OR medical OR nurse* OR physician* OR profesional* OR clinician*))	
6	TI=("legal aspect" OR "law" OR "justice" OR "jurisprudence" OR "patient right" OR "personhood"/de OR "prejudice" OR "privacy" OR "fraud" OR "government" OR "health care disparity" OR "health services accessibility" OR "humanism" OR "human rights" OR "reimbursement" OR (((healthcare OR "health care" OR nonclinical OR "community based") NEAR/1 (deliver* OR distribution*))) OR legal* OR liabilit* OR litigation* OR constitutional OR justice* OR law OR laws OR jurisprudence* OR complicit* OR privacy OR confidential* OR (((care OR treatment) NEAR/2 (duty OR obligat*))) OR ((social* NEAR/1 (responsibl* OR obligat*))) OR (((informed OR presumed) NEAR/2 (choice OR "decision making"))) OR "basic right*" OR "duty to know" OR "equally access*" OR "external pressure*" OR "fundamental right*" OR "human right*" OR "informed choice*" OR "informed decision*" OR "public pressure*" OR "regulatory frame*" OR "right of access*" OR "right to know" OR acceptance OR accessibility OR accountability OR autonomy OR beneficence OR "civil right*" OR communitarian* OR "community value*" OR confidentiality OR dignity OR directive OR disclosure OR discrimination OR equality OR equity OR fairness OR freedom OR harm OR inequalit* OR inequity OR "patient* integrity" OR justice OR law OR lawmaker* OR lawsuit* OR lawyer* OR legacy OR legal* OR legislation OR legitimacy OR liability OR litigation OR medicolegal OR "non coverage" OR nonmaleficence OR "non maleficence" OR normative* OR normativity OR permissibility OR prejudice* OR privacy OR reimburse* OR transparency OR uncertainty OR "value judgment")	1.182.793
5	TS=("ethics" OR "ethics" OR ethic* OR bioethic* OR "unintended consequences" OR "skills and training" OR "benefits and harms" OR beliefs OR "patient* autonomy" OR dignity OR moral* OR religio* OR "human rights" OR humanism OR "patient* integrity" OR principlism OR normativ* OR "principle base*" OR beneficence OR "non maleficence" OR philosoph* OR aristoteles OR socrates OR justice OR fairness OR "patient* expectation*" OR "patient* accessibility" OR beauchamp OR childress OR "wide reflective*" OR socratic OR "social shaping" OR casuistry OR "coherence analy*" OR eclectic* OR "right to die" OR "right to life" OR "social value*" OR "ethnic	1.936.302

	value*" OR "personal value*" OR "benefit harm" OR "harm benefit" OR elsi OR elsa)	
4	TS((((("semi structured" OR semistructured OR unstructured OR informal OR "in-depth" OR indepth OR "face-to-face" OR structured OR guide) NEAR/3 (interview* OR discussion* OR questionnaire*))) OR (focus AND group*) OR qualitative OR ethnograph* OR fieldwork OR "field work" OR "key informant" OR "qualitative research"))	1.104.727
3	#2 AND #1	4.178
2	TS= ((Severe Combined Immune Deficiency OR Severe Combined Immunodeficiency OR Severe Combined Immune Deficiencies OR Severe Combined Immunodeficiencies OR Severe Combined Immunodeficiency OR SCID OR IDCG OR primary immune deficiency OR Immunologic Deficiency Syndromes) OR TITLE: (Severe Combined Immune Deficiency OR Severe Combined Immunodeficiency OR Severe Combined Immune Deficiencies OR Severe Combined Immunodeficiencies OR Severe Combined Immunodeficiency OR SCID OR IDCG OR primary immune deficiency OR Immunologic Deficiency Syndromes))	86.862
1	TS=("Neonatal Screening") OR TS(("Mass Screening" OR "Screening") AND (newborn* OR infant* OR neonat* OR child* OR "Birth")) OR TS=(((earl* AND (diagnosis* OR detec*)) OR (earl* AND (diagnostic* OR detec*)) AND (newborn* OR infant* OR neonat* OR child* OR "Birth")))) OR TI=("Neonatal Screening") OR TI(("Mass Screening" OR "Screening") AND (newborn* OR infant* OR neonat* OR child* OR "Birth")) OR TI=(((earl* AND (diagnosis* OR detec*)) OR (earl* AND (diagnostic* OR detec*)) AND (newborn* OR infant* OR neonat* OR child* OR "Birth"))))	946.267

Anexo 7. Alegaciones recibidas y respuestas por el equipo de autores

A continuación se presentan las alegaciones presentadas por las partes interesadas a una versión previa de este informe y las respuestas por parte de los autores del presente informe a dichas alegaciones. En aquella primera versión del informe (no publicado) el coste de la prueba de cribado y el valor de la incidencia de la IDCG utilizados en el caso base fueron elegidos de acuerdo a lo observado en Cataluña. Puesto que estos valores no tienen por qué ser representativos de todo el país, se procedió a plantear un caso base con una serie de posibles escenarios en lugar de un único caso base. Sirva esta breve introducción para entender las alegaciones y las respuestas, las cuales se presentan a continuación estructuradas en apartados.

VALIDEZ DEL PROGRAMA DE CATALUÑA PARA SU USO EN EL CASO BASE DEL MODELO ECONÓMICO

Roche: Con la finalidad de poder tomar decisiones concluyentes en cuanto a la evaluación del estudio de coste-efectividad para el cribado neonatal de la IDCG, es fundamental que exista una adecuada descripción epidemiológica que incluya la cuantificación de la carga de enfermedad y las cifras de incidencia, prevalencia y mortalidad. Contar con más información y más estudios a nivel nacional que tengan en cuenta un muestreo y una representación territorial mucho más amplia es esencial para poder tomar decisiones al respecto. (...)

Por otro lado, con referencia a los resultados obtenidos en Cataluña (actualmente realizando el cribado neonatal de IDCG), creemos que la asunción de únicamente esta experiencia como elemento descriptivo no es extrapolable al resto del conjunto de CCAA. En el estudio se asume que el cribado neonatal de la IDCG, en caso de ponerse en marcha en España, tendría las mismas características del programa de Cataluña.

Olaf Neth (Revisor designado por sociedad científica): Las condiciones del cribado en Cataluña no son las mismas que se aplicarían en un cribado en todo el país.

Respuesta: Cataluña es la única CC. AA. en España que tiene implantado el programa de cribado de la IDCG. Por cercanía física es lógico pensar que su organización del programa de cribado puede extrapolarse más fácilmente al resto del Estado. La cercanía también

hace más fácil consultar con esta región de España las dudas que pudieran surgir a la hora de adoptar el modelo económico. Por eso en el caso base se hacen continuas referencias a valores que salen de su región y programa de cribado. No obstante, reconocemos que la implementación en el resto de España no tiene por qué ser idéntica. De hecho, es muy probable que haya diferencias entre CC. AA. Puesto que no es viable hacer un modelo económico por cada CC. AA. reservamos para el análisis de sensibilidad el probar otros valores para las variables clave.

DATOS UTILIZADOS EN EL MODELO: INCIDENCIA DE LA IDCG

PerkinElmer: Se han tomado como valor de la incidencia una estimación basada en un estudio retrospectivo de Cataluña, que supone una “n” muy baja para esta incidencia. Además, la estimación retrospectiva tiene en cuenta los casos diagnosticados, pero no aquellos que no lo han sido (y que con el cribado se pudieran haber diagnosticado). Dado que no es posible tener este dato basado en cifras reales, creemos que lo que más se ajustaría a la realidad y daría más consistencia a los resultados, usar el valor de incidencia estimada a nivel mundial, que sería el comportamiento esperable de la población española.

Roche: Según datos facilitados en el estudio, la incidencia determinada en Cataluña es de 1/130.903. Este dato de frecuencia está definido y depende de la sensibilidad diagnóstica del test que se ha utilizado, en este caso de Perkin Elmer (sensibilidad 20 copias). Sin embargo, se estima que la incidencia teórica en todos los países del entorno es bastante mayor (1/50.000 – 1/60.000). La sensibilidad diagnóstica de nuestra solución (test que además detecta TREC/KREC/SMA en una misma prueba), a diferencia de la utilizada para estimar la incidencia de Cataluña previamente mencionada, es de 5 copias.

Olaf Neth (Revisor designado por sociedad científica): La incidencia tampoco tiene por qué ser la analizada en base a la de Cataluña. La mayoría de los demás estudios ya incluidos como referencias en el informe recogen como incidencia datos obtenidos con experiencias más largas y poblaciones más comparables a toda España. Desafortunadamente los resultados de Cataluña se han obtenido en un ámbito temporal todavía reducido. En USA, por ejemplo, un análisis de los estados donde está implantado el cribado neonatal de IDCG descubrió que la incidencia era casi la mitad de la esperada antes de implantar el cribado: van der Burg M., Mahlaoui N., Gaspar H. B. and Pai S-Y. (2019). Universal Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Front. Pediatr.*7:373.

doi:10.3389/fped.2019.00373. Esto demuestra que son necesarios al menos programas piloto de cribado neonatal de IDCG en grandes territorios. Sin ellos es imposible determinar una incidencia real que refine los resultados en salud. Las conclusiones y recomendaciones del informe deberían reconocer esta necesidad también en España.

José Carlos Rodríguez Gallego (Revisor designado por sociedad científica): Tal como se refleja a lo largo del texto de la evaluación, “la incidencia mundial de IDCG está en torno a 1:50.000 aunque los estudios epidemiológicos muestran que existe variabilidad en la incidencia entre regiones”. Aunque en el análisis de sensibilidad se incluyeron valores alternativos, para el caso base toman como referencia “Un estudio retrospectivo de los nacidos en Cataluña desde enero de 2010 a diciembre de 2014 (5 años) [en el que se] identificó 7 casos con IDCG (2 con historia familiar), estimando una incidencia de 1:57.000”, (datos no publicados, estudio citado en Argudo-Ramírez et al. [Argudo-Ramírez 2019]).” Sin embargo, en un estudio retrospectivo realizado en Andalucía, se diagnosticaron 7 casos de IDCG entre Febrero de 2014 y Diciembre de 2016, lo que resultaba en una incidencia estimada de 1:34.000. Estos resultados se citan en una publicación del estudio piloto realizado en Andalucía (De Felipe B et al. *Int. J. Neonatal Screen.* 2017, 3, 27; doi:10.3390/ijns3040027). La estimación a partir de datos retrospectivos de la incidencia real de una enfermedad, especialmente enfermedades raras como las inmunodeficiencias y en particular aquellas con una alta mortalidad en el primer año de vida, es difícil de obtener. En esas estimaciones, se debe tener en cuenta que hay casos que han fallecido sin diagnóstico. Este problema es reconocido por diversos autores y comentado en el presente documento a revisión, dando como referencia las citas HPDG 2014 y Chilcott, comunicación personal. Por otra parte, los datos históricos de registros españoles (REDIP) o europeos (ESID-R) sabemos que infravaloran la incidencia real, debido a que, además de los que no se diagnostican, no todos los casos se registran (C Rodríguez-Gallego, coordinador de REDIP, comunicación personal). Una prueba de ello es que, en los últimos años, la incidencia estimada de las inmunodeficiencias primarias ha ido aumentando gradualmente, a medida que eran más conocidas y estudiadas. En el caso de la IDCG, tal como se cita y referencia en la introducción, se estimaba que la incidencia global de la IDCG era de 1:100.000 nacidos vivos. Sin embargo, datos recientes a raíz de la instauración de programas de cribado neonatal, revelan una incidencia de alrededor de 1:50.000 nacidos vivos, con diferencias regionales y una mayor incidencia entre poblaciones con tasas altas de consanguinidad. Por lo

tanto, la incidencia, tanto en Cataluña como en Andalucía, podría ser todavía mayor, ya que se basan en estudios retrospectivos en los que no se ha tenido en cuenta los posibles fallecidos antes de diagnóstico.

Asociaciones de pacientes: En cuanto a los parámetros utilizados, se ha tomado como referencia la incidencia de 1:57.000 de Cataluña [Argudo-Ramírez 2019 o comunicación personal] por “contextualizar el modelo a nuestro ámbito más próximo”. No obstante, esta no es justificación suficiente ya que, al adoptar datos de una única región, se están teniendo en cuenta resultados de una población no comparable a la totalidad del país. En todos los demás informes comparados, tal y como se reconoce en el presente informe, se observa una incidencia más cercana a 1:50.000 de media en el mundo. De hecho, se considera que la incidencia inicialmente estimada en Estados Unidos era mucho menor de la real, variando los datos mucho entre estados: en 11 estados y la nación Navajo la incidencia es de 1:58.000 mientras que en Wisconsin con más de 3 millones de cribados realizados, es de 1:42.000 [van der Burg M, Mahlaoui N, Gaspar HB and Pai S-Y (2019) Universal Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Front. Pediatr.* 7:373. doi: 10.3389/fped.2019.00373]. Al haberse tomado como referencia una región en concreto, como Cataluña, pueden influir factores específicos que invaliden el uso de este dato específico para una población más grande (distinta consanguinidad de la población a otras regiones de España, tamaño de la muestra, periodo de tiempo analizado, etc.). Por lo tanto, no pueden ser automáticamente extrapolables los resultados de esta región al conjunto del país. Para una población de nacimientos del tamaño similar a toda España, y dado que no existen estudios suficientes de incidencia en todo el país precisamente por la falta de estudios pilotos sobre la cuestión o por la falta de un programa piloto de cribado neonatal generalizado, han de utilizarse como referencia al menos datos de otras poblaciones comparables en tamaño, o una media global como pueda ser 1:50.000, tal y como se ha expuesto. En otros informes realizados por el mismo servicio se demuestra que es preferible obtener datos al menos de varias regiones de España (véase la estimación de la incidencia de HMG con datos de Murcia, Galicia y Andalucía en *Castilla I, Vallejo-Torres L, Linertová R, Ferrer J, Rivas Wagner E, Dulín- Íñiguez E, Valcárcel-Nazco C, García-Pérez L, Serrano-Aguilar P. Coste- efectividad del cribado neonatal de la Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).*

(...)

La implementación de los programas de cribado en muchos países ha descubierto que se trata de una patología con una incidencia mayor a lo anteriormente esperado, a causa de la falta de detección generalizada de la misma [Kwan A et al. 2014. *Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. JAMA 312(7):729–738*].

Respuesta: En la primera versión del informe el valor de la incidencia de la IDCG utilizada en el caso base era 1:57.000, valor que procede de un estudio retrospectivo realizado en Cataluña y no publicado. Este estudio tiene limitaciones (estudio retrospectivo, basado en una única región de España), por lo que la incidencia estimada podría no corresponderse con el valor real de España.

Los expertos resaltan que algunos estudios reconocen las diferencias entre regiones [van der Burg et al. 2019] y recuerdan otros estudios como el retrospectivo de Felipe et al. donde estimaba una incidencia de 1:34.000 en Andalucía [de Felipe et al. 2017]. Por lo tanto, la incidencia de la IDCG en España no es conocida, únicamente conocemos el probable rango de valores en el que se mueve la incidencia mundial.

También según algunos estudios la incidencia es mayor tras la implantación de los programas de cribado en comparación con estimaciones antes de la implementación del programa [van der Burg et al. 2019; Kwan et al. 2014]. Por otro lado, en el informe original se señalaba la experiencia en California donde, tras los primeros 2 años de cribado se estimó una incidencia de 1:49.700, y tras 6,5 años se estimó una incidencia de 1:65.000 [Kwan et al. 2013; Amatuni et al. 2019].

En un modelo, lo habitual es utilizar el valor más probablemente cercano a la realidad en el caso base y probar otros valores en el análisis de sensibilidad. Sin embargo, en ocasiones pueden presentarse casos base múltiples, es decir, con varias soluciones. En vista de la incertidumbre habida sobre la incidencia de la IDCG en España y de que es un parámetro clave, el equipo autor del informe acuerda presentar varios casos base, asumiendo incidencia 1:50.000 y 1:60.000, valores estimados a nivel mundial, tal y como proponen algunos expertos. Otros valores son probados en el análisis de sensibilidad, incluidos los valores estimados en Andalucía, Cataluña y otros que se repiten en la literatura.

DATOS UTILIZADOS EN EL MODELO: OTROS PARÁMETROS CLÍNICOS

José Carlos Rodríguez Gallego (Revisor designado por sociedad científica): Por otra parte, los valores utilizados en la tabla 12 (resultados

del modelo utilizados en términos de casos detectados y diagnosticados de IDCG con y sin cribado) están probablemente sobreestimando la frecuencia de casos que serían detectados por historia familiar, y que por tanto tendrían un diagnóstico y tratamiento temprano, mientras que subestimaría el de casos que no son diagnosticados (o que fallecen sin llegar a ser trasplantados debido a un diagnóstico tardío). En los resultados mostrados en la tabla 12, en el modelo sin cribado, se estima que se detectarían 4,5 casos/año tras el desarrollo de síntomas, 2/año (27,78%) serían diagnosticados por historia familiar y 0,7/año (9,72%) con IDCG no serían diagnosticados. Según se deduce de lo expuesto en la página 63, estos valores se obtienen a partir de los estudios retrospectivos de Cataluña y Reino Unido: “En Reino Unido 25 de 82 casos fueron identificados debido a que tenían antecedentes familiares (comunicación personal; [Chilcott]). En Cataluña, 2 de 7 casos tenían historia familiar (datos no publicados). En ambos casos supone un 30% de casos con historia familiar.” Como se ha comentado previamente, los estudios retrospectivos tienden a sobreestimar los casos con historia familiar (los que es más probable que sean diagnosticados), mientras que probablemente subestimen la incidencia de la enfermedad.

(...)

En Francia (Thomas C et al. Clinical and economic aspects of newborn screening for severe combined immunodeficiency: DEPISTREC study results. *Clinical Immunology* 2019;202:33–39), se ha llevado a cabo un estudio piloto de cribado neonatal de IDCG en un grupo de 190.517 recién nacidos de 48 hospitales; además, se incluyó un grupo control prospectivo de 1,4 millones de niños nacidos entre diciembre de 2014 y febrero de 2017 en hospitales no incluidos en el estudio piloto de cribado. En el estudio prospectivo se diagnosticaron 28 pacientes con IDCG, de los que sólo 3 (10,71%) tenían historia familiar, un valor muy inferior al utilizado para el presente análisis de coste-efectividad (30%). Por otra parte, 5 pacientes de los 28 diagnosticados (17,86%) fallecieron sin poder ser trasplantados debido a un diagnóstico tardío. Este valor es muy superior, a pesar de ser un estudio dirigido al diagnóstico de inmunodeficiencia, al 9,72% utilizado para el presente análisis de coste-efectividad; aun asumiendo que, en el estudio francés, se hubiera diagnosticado a todos los pacientes con IDCG. Si se tomaran los valores del estudio francés para el análisis del coste-efectividad en España, la RCEI seguramente disminuiría.

Respuesta: La tabla 12 incluye resultados que se obtienen tras ejecutar el modelo habiendo asumido diversos valores epidemiológicos, incluyendo la incidencia de la IDCG, la incidencia de otras linfopenias,

enfermedades secundarias y síndromes, y la proporción de pacientes con IDCG con historia familiar.

Sobre la incidencia de la IDCG, véase comentarios más arriba.

Sobre la incidencia de otras linfopenias, véase comentarios más abajo.

Con respecto a la proporción de pacientes con IDCG con historia familiar, en el informe original se tomó el valor 30% para el caso base. Este valor coincide con las estimaciones de Reino Unido y de Cataluña a partir de estudios retrospectivos.

En un estudio prospectivo realizado en Francia se estimó este valor en 10,71% [Thomas et al. 2019]. Mientras en California, tras 6,5 años de programa de cribado neonatal de la IDCG, se estima esta proporción en un 18% (9 de 50 casos) [Amatuni et al. 2019]. Por tanto se utiliza este último valor, intermedio, en el caso base en la nueva versión del informe, y se deja los otros valores para el análisis de sensibilidad.

Con respecto a la mortalidad antes de TPH en caso de diagnóstico tardío se utilizó en el informe original el valor 35%. En la nueva versión del informe utilizaremos el valor 17,86% informado por Thomas et al. para el análisis de sensibilidad.

Roche: Haciendo referencia a la parte del estudio que sostiene que la combinación de TREC/KREC no parece mejorar el rendimiento, diversos estudios sostienen que la detección y cuantificación combinada, no solo incrementa el % de re-test (falsos positivos), sino que también disminuye el % de falsos negativos, factores fundamentales en cualquier estrategia de implantación o proceso de cribado de estas características. Además, estos estudios también destacan que dicha combinación aumenta la capacidad diagnóstica de IDCG (Olbrich et al, 2014; Barbaro et al, 2017; Borte et al, 2012; Chiarini et al, 2013).

La Inmunodeficiencia Combinada Grave, es decir, la ausencia o valores muy bajos de la serie de linfocitos T y B de un neonato, sólo puede ser diagnosticada mediante la cuantificación simultánea de TREC y KREC, respectivamente. El uso únicamente de TREC en la prueba de cribado, sólo nos da información de los linfocitos T y, por tanto, no de una inmunodeficiencia combinada, como tal. Además, mediante la cuantificación de KREC es posible detectar IDCG que presenten mutaciones hipomórficas e IDCG por deficiencia de ADA de inicio tardío (Albin-Leeds et al, 2017).

Teniendo en cuenta que el cribado pretende un diagnóstico precoz de la enfermedad, es importante aplicar en la primera fase una prueba con alta sensibilidad de forma que detecte la mayor cantidad de casos posibles.

Es importante también resaltar la trascendencia y repercusión de un falso negativo en este tipo de test para una estrategia de cribado. Más

allá que desde el punto de vista epidemiológico pueda hacer variar la frecuencia de aparición de la patología y con ello el coste-efectividad de la prueba,

También hay que tener en cuenta que en el caso de bajo valor predictivo positivo por una baja prevalencia, será necesario asegurar que hay pruebas de alta calidad acerca de los beneficios del programa completo para los casos verdaderos positivos.

Si nos situamos en el peor de los escenarios contar con un test que únicamente determine TREC podría conllevar que un neonato presentara la patología IDCG en alguno de los diferentes genotipos relacionados con linfopenia de tipo B (tipo T normal) y que en la prueba de cribado fuese diagnosticado como sano. Además del perjuicio a nivel económico e implicaciones epidemiológicas comentadas anteriormente, impacta directamente al neonato y sus familiares.

Este impacto se traduce en que el neonato no haya sido diagnosticado correctamente, y que, por lo tanto, manifieste y sufra todas las patológicas iniciales asociadas a IDCG no diagnosticada precozmente: enfermedades oportunistas, sepsis, hospitalizaciones, UCI, etc., con el consiguiente gasto sanitario asociado. A este hecho, hay que añadirle que es muy probable que tenga que someterse a un trasplante alogénico tardío y sufrir sus consecuencias, asumiendo que en muchas ocasiones no es efectivo, y por último la alta probabilidad del fallecimiento del neonato antes del año.

Albin-Leeds S, Ochoa J, Mehta H, Vogel BH, Caggana M, Bonagura V, et al. Idiopathic T cell lymphopenia identified in New York State Newborn Screening. *Clin Immunol* (2017).

Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, Jonsson S, Rolf H, Zetterstrom, King J, Winiarski J, Ulrika von Döbeln, Hammarstrom L. Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Sweden—a 2-Year Pilot TREC and KREC Screening Study. *J Clin Immunol* (2017).

Borte S, von Döbeln U, Fasth A, Wang N, Janzi M, Winiarski J, et al. Blood. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using highthroughput triplex real-time PCR. *Blood*. (2012).

Chiarini M, Zanotti C, Serana F, Sottini A, Bertoli D, Caimi L, Imberti L. T-cell Receptor and K-deleting Recombination Excision Circles in Newborn Screening of T- and B-cell Defects: Review of the Literature and Future Challenges. *J Public Health Res*. 2013 May 1;2(1):9-16. doi: 10.4081/jphr.2013.e3. eCollection 2013 Apr 28. Review.

Olbrich P, de Felipe B, Delgado-Pecellin C, Rodero R, Rojas P, Aguayo J, et al. A first pilot study on the neonatal screening of primary

immunodeficiencies in Spain: TRECS and KRECS identify severe T- and B-cell lymphopenia. *An Pediatr (Barc)* (2014).

Respuesta: Por un lado, es cierto que algunos autores sugieren que el análisis combinado TREC/KREC puede mejorar la capacidad diagnóstica ya que permite detectar linfopenias de células T y B y un amplio espectro de síndromes asociados a disfunciones variables de células T (TCL), y además permite mejorar la detección de la IDCG-ADA. Esto será una ventaja o una limitación dependiendo del tipo de enfermedad que se quiera detectar. En nuestro caso la enfermedad objetivo es IDCG, por tanto, el resto de síndromes se consideran hallazgos incidentales.

Por otro lado, otros autores consideran que esta combinación aumenta de forma inaceptable el porcentaje de FP, de rellamadas y de casos enviados a confirmación diagnóstica, y esto aumentaría la carga de trabajo y los costes, entre otros. En este sentido, el Comité de Cribado Nacional de Reino Unido considera que existe incertidumbre sobre aspectos como el número real de FP, qué tratamiento ofrecer a los neonatos con otros síndromes que producen TCL (linfopenia variable de células T) o el impacto real en los servicios de diagnóstico y tratamiento como consecuencia de la detección de más casos.

En el informe de Avalia-t se mostró que el %FP con la combinación TREC/KREC duplicaba los obtenidos solo con TREC, y el VPP (TREC/KREC) fue mayor, pero debido al amplio espectro de síndromes asociados a TCL cuya prevalencia es muy superior a la de la IDCG.

Con respecto al hecho de que la ausencia o valores muy bajos de la serie de linfocitos T y B solo pueda ser detectada mediante la combinación TREC/KREC, inicialmente, los primeros programas de cribado (EE. UU. y Europa) utilizaban solo TREC, que es el marcador principal para la detección de las linfopenias de las células T. Sin embargo, el marcador no es patognómico y la prueba presenta algunas limitaciones (especialmente con la detección IDCG ADA), por lo que posteriormente en Europa comienza a investigarse la combinación TREC/KREC, considerando a KREC el marcador principal para la identificación de las linfopenias de células B.

En el momento de realizar el informe de efectividad (Avalia-t), solo había 2 programas que utilizaban la combinación TREC/KREC y sus resultados fueron contradictorios y no concluyentes.

Con respecto a los FN, ciertamente estos son un problema importante, y en este cribado proceden en su mayoría del fenotipo ADA. Sin embargo, basándonos en los resultados del informe de efectividad (Avalia-t), en 6 programas que solo utilizaron TREC, solo uno registró un FN.

Por último, las inmunodeficiencias primarias (IDP) incluyen más de 300 tipos de enfermedades, entre las que se encuentra la IDCG que se a su vez incluye diferentes variantes en función del defecto genético. Con el uso de TREC se identificaría cualquier enfermedad que cursara con un bajo recuento de células T (incluyendo la IDCG). Todo programa de cribado conlleva unos beneficios y unos riesgos. En el caso de la IDCG uno de los riesgos serían los FN consecuencia de la no identificación del fenotipo de ADA, así como el posible sobrediagnóstico y sobretratamiento. Debe existir un equilibrio y cada programa establece los límites aceptables. Por otro lado, en base a los estudios incluidos y analizados en el informe de Avalia-t hubo programas que identificaron casos IDCG ADA solo con TREC y 5 programas no registraron FN. Aunque desde la publicación del informe de efectividad de Avalia-t han transcurrido 2 años y desde entonces pueden haberse publicado nuevos estudios, no era objeto del presente informe actualizar aquella información. No obstante, teniendo en cuenta que en el caso de implementar el cribado neonatal de la IDCG las CC.AA. podrían optar por TREC+KREC o solo KREC, con variados protocolos y umbrales, hemos procedido a incluir en el análisis de sensibilidad algún otro parámetro (probabilidad de falsos negativos), tal y como ya hacíamos con la variedad de precios, que pudieran recoger la variabilidad en el rendimiento de las pruebas.

DATOS UTILIZADOS EN EL MODELO: COSTE DE LA PRUEBA DE CRIBADO

PerkinElmer: Por otro lado, consideramos que el coste de la prueba indicado en el informe no es realista, por elevado. Al ser una de las empresas que trabaja con el laboratorio que aporta el dato del coste, y conocer su precio, estimamos que el dato proporcionado es unas 3 veces mayor de lo que realmente es.

El cambio de valor de estos dos factores, que como el estudio indica, tienen un impacto directo en el RCEI. Tomando los valores de precio por prueba real supone que el resultado final de la estimación del RCEI quedaría dentro del umbral del coste-efectividad.

El coste asociado exclusivamente al reactivo se sitúa por debajo de los 5€ (no los 7,72€ usados para los cálculos), teniendo en cuenta el precio por resultado de recién nacido; en este cálculo no se incluyen las repeticiones; pero incluso en este caso muy lejos del coste indicado en el documento.

Además, desde este año 2020 PerkinElmer dispone de un nuevo kit (EONIS: que incluirá TREC y KREC, entre otros analitos; con marcaje

CE-IVD) que estará igualmente por debajo de los 5€ y cuya tasa de falsos positivos está por debajo de 0,4%

Este importe ($\leq 5€$) repercutiría directamente sobre el RCEI quedándose dentro del umbral de coste-efectividad (...)

Olaf Neth (Revisor designado por sociedad científica): El coste elegido de la prueba no puede ser aplicable para todo el país (e.g según comunicación con las empresas y el revisor O Neth los costes para determinar los TRECS serían x.xx,-/muestra (Perkin Elmer) y x.xx,- para la determinación de TRECS/KRECS (MabTech). Se basa en unas condiciones muy específicas en Cataluña, y en un modelo muy específico de cribado neonatal. El coste en la mayoría de países donde se criba IDCG se ajusta más a lo que se indica en el informe como precio deseado, pero el informe concluye que con las condiciones actuales el cribado no es coste-efectivo, sin dar margen a la coste-efectividad para otro nivel de precios. Esto es erróneo ya que las condiciones actuales no son la de Cataluña, donde por volumen de cribados y por características del mercado el precio es más elevado. Como el precio puede modularse y existe una gran variabilidad en los precios marcados en todos los demás informes de coste-efectividad del mundo, aunque en la mayoría de ellos están en torno a \$4 o \$5, este informe no puede concluir válidamente que en condiciones actuales no hay coste-efectividad. Existe coste-efectividad en varias situaciones, según estos parámetros. Las conclusiones deben reflejar bajo qué parámetros existe coste-efectividad y dejar la negociación del precio a las autoridades competentes en el Ministerio de Sanidad.

José Carlos Rodríguez Gallego (Revisor designado por sociedad científica): El coste de la prueba de cribado (reactivo de PerkinElmer) asumido para el caso base de la evaluación es de 7,72 € por determinación. La elección de este precio para la evaluación en el caso base se ha basado en la información facilitada por el Programa de Cribado Neonatal de Cataluña. Sin embargo, los precios utilizados en los estudios previos en otros países son muy inferiores al utilizado para el caso base del presente estudio, excepto en el estudio canadiense (el único que concluye que el cribado de la IDCG no es coste-efectivo), que utiliza un precio considerablemente alto. Es además sorprendente que Holanda, con una población muy inferior a la española, aplique en su estudio un precio de cribado de 4,72€, muy inferior por tanto al aplicado en Cataluña. Probablemente, el precio final de la prueba para la totalidad del territorio español, sea considerablemente inferior al aplicado para el estudio base, lo cual podría ser confirmado si se consultara con las firmas distribuidoras.

(...)

El precio de la prueba de cribado seleccionado para el análisis del caso base, tomado del precio obtenido del programa de cribado de Cataluña, no puede aplicarse a un programa de cribado de todo el territorio español, ya que el precio será con mucha probabilidad sustancialmente menor y similar al aplicado en otros países (tabla 5 del informe).

(...)

El precio de la prueba utilizada para el caso base (7,72€) es el precio que se ha informado que se maneja en el programa de cribado de Cataluña. No es probable que el precio para todo el territorio español sea superior al existente en otros países europeos, especialmente en Holanda (4,72€), con un número de nacimientos en 2019 muy inferior (menos de la mitad) al de España.

Asociaciones de pacientes: Para la estimación de los costes, el problema fundamental de todo el informe es el uso como precio de referencia (coste de la prueba) el de 7,72€ de Cataluña. La extrapolación de este precio de una región para un cálculo de todo el país no está justificada lo suficiente, ni por razones de tamaño poblacional ni de incidencia. Para toda la población de nacimientos de España el coste de la prueba podría ser mucho menor al precio negociado en una población notoriamente menor. También es importante mencionar que el precio de la prueba tomada como referencia se obtuvo bajo una estructura de mercado de monopolio, donde no existía alternativa de mercado; hoy en día no existe esa exclusividad y por tanto la competencia favorecería la disminución del coste unitario de la prueba. El precio de referencia en otros países de poblaciones más similares al conjunto de España, e incluso de menor población, es menor: 3,5£ [Chilcott 2017, Bessey 2019], 4,71€ [Van der Ploeg 2019], \$4,25 [Quinn, 2020], \$5,22 NZD lo cual es menor a 3€ [HPCG 2014]. El precio de referencia tomado de Cataluña parece por lo tanto disparatado para la población que se analiza en este informe, y por tanto condiciona indebidamente todas las conclusiones extraídas. Además, los resultados no reflejan adecuadamente otros escenarios de precios analizados, y las conclusiones por tanto no contienen un análisis exhaustivo sobre dichos escenarios.

Respuesta: El coste utilizado en la primera versión del informe es en opinión de todas las partes consultadas, superior al real. Según parece, esto podría deberse a que inicialmente el coste facilitado por el hospital consultado incluía la imputación del coste de personal y el coste de las repeticiones en lugar del coste de la prueba por determinación incluyendo solo los reactivos. Solucionado este malentendido procedemos a reestimar el caso base utilizando un valor más cercano al

actual en el único territorio de España donde se ha implementado la prueba: 5 € por determinación o niño según informan varias fuentes. Ciertamente podría pensarse que un aumento del número de pruebas llevaría a una disminución del coste unitario de la misma, sin embargo, esto no se ha observado anteriormente con ningún otro cribado implementado en España. El motivo puede radicar en el hecho de que el SNS no es uno sino un conjunto de 17 sistemas, cada uno de los cuales debe negociar con la industria por separado. Mientras no haya compra centralizada no se puede garantizar que el precio vaya a ser único para todo el territorio. Por este motivo el equipo de autores ha decidido presentar un caso base múltiple donde se estimas costes para varios posibles costes unitarios de la prueba de cribado: 4 €, 5 €, 6 €. Tal y como hacíamos en la primera versión del informe, el coste de la prueba de cribado es variado en el análisis de sensibilidad determinístico, incluyendo otros valores. Esta aproximación al problema podría utilizarse en futuros estudios de coste-efectividad para el SNS donde el precio no esté regulado a nivel nacional y no se pueda tener garantías sobre el precio final negociado una vez la tecnologías esté incorporada en el sistema.

DATOS UTILIZADOS EN EL MODELO: NÚMERO DE CENTROS DE CRIBADO

Roche: Uno de los aspectos fundamentales a comentar respecto al estudio publicado es el criterio de selección de los centros de referencia para llevar a cabo el cribado neonatal de IDCG, cuyo dictamen puede condicionar en gran parte los resultados del estudio de coste-efectividad. La disposición de 15 equipos para toda España (1 por centro de referencia, 14 CCAA) puede influir de forma determinante en los parámetros del análisis de coste-efectividad presentados (AVAC, AVG, precio propuesto, etc), e incluso en las conclusiones generales.

El hecho de dotar a cada CCAA con un sistema de detección conlleva un encarecimiento del precio del test, ya que el sistema sanitario o la industria que asuma la realización de dicho test cuenta en su haber con una gran partida económica en inmovilizado que impacta consecuentemente en el precio de la determinación. Como consecuencia, con el escenario planteado, la evaluación realizada para España no es coste-efectiva; el precio baja hasta los 4 euros/det, cuando actualmente el test de cribado de IDCG que se realiza en Cataluña, basado únicamente en la determinación de TREC, ya tiene un precio de 7,72 euros/det.

Se podría incluso llegar a plantear otro escenario en el que la realización de los test se realizase en menos plataformas de las seleccionadas pudiéndose centralizar las muestras en un menor número de centros de referencia.

Si relacionamos este punto con el contexto anteriormente mencionado, referido a una carencia de equidad en el número y tipo de test de cribado que realmente se realizan a

En este supuesto de un establecimiento de un número menor de centros de referencia que pudieran dar alcance al cribado de IDCG en toda España, los centros de referencia asumirían un número mayor de muestras, una mayor cobertura de la población, con lo que nuevamente impactaría positivamente en el precio por determinación ya que el precio del test va a depender también del volumen de muestras por equipo instalado.

Este planteamiento podría variar considerablemente las conclusiones de este estudio de coste-efectividad impactando tanto en los costes directos sanitarios como en los costes correspondientes a la infraestructura tecnológica y diagnóstica.

De hecho, uno de los elementos clave que justifica y avala esta propuesta es la posibilidad de establecer convenios de colaboración ya existentes, como es el caso del cribado neonatal en Navarra o Cantabria, cuyas muestras se analizan en el centro de referencia de cribado neonatal del País Vasco.

Olaf Neth (Revisor designado por sociedad científica): No serían necesarios 15 laboratorios para los PCR ya que con la experiencia y las posibilidades que se tienen ahora bastaría con pocos laboratorios en todo el país para analizar todo el volumen de neonatos. Al menos debe considerarse una opción alternativa o contrastar estrategias posibles de organización de los laboratorios en el informe.

José Carlos Rodríguez Gallego (Revisor designado por sociedad científica): El coste asignado al coste de laboratorios también podría ser sensiblemente inferior al asignado. En el análisis económico se asume que “en España hay 15 laboratorios de referencia para el cribado neonatal que requerirían mano de obra adicional en los laboratorios, que se estima en un técnico de laboratorio trabajando media jornada (191.205 € al año). A ello se añade que los 15 laboratorios de referencia necesitarán adquirir nuevas estaciones (90.000 €)”. Este revisor coincide con los autores cuando afirman en las “reflexiones finales” que “Un mejor precio podría conseguirse por un demandante único aduciendo un gran volumen de compra como elemento negociador de peso o, alternativamente, si la detección se realizara en unos pocos laboratorios

de referencia para todo el país”. La aplicación de los criterios y la lógica de la economía de escala, que conllevara que la determinación de TREC's se realizara sólo en unos pocos laboratorios de referencia nacionales, no en 15, resultaría en un sustancial ahorro en el programa de cribado nacional de IDCG.

(...)

Respecto al comentario de que “La existencia de recursos suficientes para diagnosticar, tratar y realizar el seguimiento de las IDCG detectadas puede quedar garantizada con el establecimiento del Centro, Servicio y/o Unidad de Referencia del Sistema Nacional de Salud en inmunodeficiencias primarias aprobado [cita web]”. Desde luego, la creación de Centros/Servicios/ Unidades de Referencia (CSUR) será un gran avance para el sistema Sanitario Español, y concretamente para las enfermedades raras y en particular las inmunodeficiencias primarias. La filosofía de los CSUR es disponer de la capacidad de diagnóstico y/o tratamiento y/o seguimiento de enfermedades para todos los pacientes, permitiendo y facilitando su derivación desde aquellos centros que no dispongan de estas capacidades, favoreciendo un sistema de salud más justo, cohesionado e igualitario. Para el diagnóstico de IDCG, en la mayoría, si no en todas, las CCAA españolas existen laboratorios de Inmunología con los recursos humanos y materiales para realizarlo, como se está haciendo en la actualidad, lo que no requeriría derivación a un CSUR para su diagnóstico. Algunas CCAA, aunque pocas, tienen también centros en los que ya se está realizando el TPH y el seguimiento post-trasplante de los pacientes con inmunodeficiencias primarias.

Asociaciones de pacientes: En los resultados se estima que la prueba de IDCG requeriría mano de obra adicional, específicamente un técnico de laboratorio a media jornada. El coste se calcula para los 15 laboratorios existentes en España (191.205€ al año). Además, se estima un coste de 90.000€ para adquirir nuevas estaciones PCR en todos los laboratorios. Estos cálculos podrían no resultar correctos ya que expertos consultados por AEDIP coinciden en que no sería necesario utilizar los 15 laboratorios disponibles para el análisis de estas pruebas. Con el uso de varios laboratorios distribuidos con protocolos logísticos adecuados bastaría para poder analizar el volumen de pruebas necesario, dada la capacidad de la tecnología actual. Por lo tanto, la multiplicación del coste para 15 laboratorios está lejos de ser óptima y sería un exceso de costes a asumir por parte del SNS, que repercute negativamente en los resultados de coste-efectividad de este informe. El propio informe reconoce que “para el cribado de IDCG, es además necesaria la optimización de la recogida y almacenamiento de las muestras de sangre

de talón”. Sería inválido justificar, como asume este informe, que la inclusión del cribado neonatal de IDCG requeriría inexorablemente “asignar recursos en los 15 laboratorios de referencia del programa de cribado”, pues el propio informe deja ver que sería posible la reorganización del análisis en pocos laboratorios, al reconocer que “un mejor precio podría conseguirse [...] si la detección se realizara en unos pocos laboratorios de referencia para todo el país”. Por ello, el uso de estos costes sin valorar distintos escenarios (incluyendo un escenario de concentración y optimización en pocos laboratorios, que sería más realista y factible) supone que el análisis no recoge todas las posibilidades existentes. El informe no analiza ni cuantifica, por tanto, algunos escenarios que recomienda en su propio texto.

Respuesta: En una evaluación económica se deben comparar la tecnología interés frente al mejor comparador más cercano a la realidad actual. A día de hoy en España hay 15 centros de cribado de referencia en España. Posiblemente, tal y como es sugerido, fuera más eficiente que hubiera menos centros de cribado. Sin embargo, el modelo económico diseñado representa el programa de cribado que probablemente se implante, es decir, manteniendo los 15 centros de referencia. La evaluación de un cambio en la organización del programa de cribado no fue solicitado ni hay fundamentos para pensar que las CC. AA. tengan interés en cambiar el sistema. No obstante, tomamos nota de la sugerencia y en próximas evaluaciones de otras enfermedades susceptibles de entrar en el programa de cribado nacional estudiaremos la posibilidad de incorporar un tercer brazo donde se evalúe un cambio del programa de cribado en su conjunto (concentración en unos pocos centros de referencia; desplazamiento de muestras entre CC. AA., posible alteración en el flujo de información, etc.).

De forma complementaria, introducimos en el análisis de sensibilidad determinístico un número alternativo de nuevos equipamientos o bases de trabajo necesarias en los laboratorios (10 en lugar de 15) con el fin de estimar cómo afecta este coste a la RCEI y a sabiendas de que se está infraestimando los costes reales relacionados con esta partida. Este análisis no parece afectar a los resultados.

DATOS UTILIZADOS EN EL MODELO: COSTES DE PERSONAL Y EQUIPAMIENTO DE LABORATORIO

Olaf Neth (Revisor designado por sociedad científica): Por otro lado, los costes de personal cuantificados en el estudio no tienen en cuenta que es intención de las autoridades sanitarias utilizar al personal que presta servicios actualmente en los laboratorios existentes que sean

designados para hacer las futuras pruebas del Cribado IDCG. En las reuniones mantenidas a lo largo de estos años siempre han manifestado su intención de utilizar la estructura existente para la prueba de talón, por lo que, se está imputando un gasto que no existirá, y que repercute en el resultado final del coste efectividad de la prueba.

Respuesta: Lo más correcto metodológicamente es incluir “costes de oportunidad”, es decir, el coste de aquello a lo que renunciamos cuando adoptamos una decisión. Dedicar recursos (tiempo de profesionales) a una nueva prueba de cribado implica dejar de emplear esos recursos en otras cosas. El tiempo dedicado por los técnicos de laboratorio, estén ya contratados o sean nuevos contratos, si ahora pasa a ser utilizado en el programa de cribado es tiempo no empleado en otras actividades de laboratorio. Por este motivo este coste se contabiliza.

José Carlos Rodríguez Gallego (Revisor designado por sociedad científica): En el estudio (página 68) se indica que “los recién nacidos con TREC positivo se someterían a una citometría de flujo, prueba que permite discriminar sujetos sanos, casos de IDCG y otras condiciones. A la citometría de flujo sigue un estudio de proliferación linfocitaria y un estudio genético. Los pacientes tendrían una consulta con un especialista en la unidad de inmunodeficiencias para confirmar el diagnóstico.” A este revisor le queda la duda de si en el algoritmo de evaluación económica se consideró que estas pruebas analíticas y consultas también se realizan ya en la práctica clínica habitual a todo paciente con sospecha de inmunodeficiencia combinada grave. Por otra parte, en la evaluación se asume que “En Cataluña la prueba genética consiste en un panel de secuenciación masiva que incluye 323 genes [comunicación personal]”. Esto es efectivamente así en el programa de Cataluña y se hace también en muchos centros para el diagnóstico de IDCG. De todos modos, esos paneles se utilizan para el diagnóstico de inmunodeficiencias primarias, de las que existen en la actualidad unas 400. Sin embargo, para el diagnóstico de IDCG, e incluso para el de otras inmunodeficiencias con deficiencia de linfocitos T, el número de genes requeridos sería muy inferior. La existencia de un programa nacional de cribado de IDCG podría ser la oportunidad para diseñar y definir paneles con criterios de coste eficacia para aplicar al diagnóstico de pacientes con IDCG. Debido a los diseños actuales de estos paneles y a la incidencia de la enfermedad, esta medida pudiera no tener un impacto económico muy alto en las condiciones de trabajo actuales, aunque podría ser mayor si se negocia un precio para todos los laboratorios de Inmunología españoles en los que estudiamos pacientes con inmunodeficiencias. Esta oportunidad también se aplicaría al diseño

de paneles específicos de citometría para el diagnóstico de IDCG que pudieran ser utilizados por todos los laboratorios españoles. De hecho, la unificación de estas pruebas y, en el caso de la citometría, su validación son objetivos que se están barajando en el Grupo de Inmunodeficiencias de la Sociedad Española de Inmunología, del que este revisor es coordinador.

Respuesta: En el caso base se representa el protocolo diagnóstico de Cataluña. Puesto que a nivel nacional o en cada CC. AA. esto puede ser distinto, en el análisis de sensibilidad se prueban otros costes de las pruebas genéticas. De hecho, esta es una de las diferencias entre nuestro modelo y el de Chilcott et al. para Reino Unido.

Este uso de recursos se tiene en cuenta en las dos ramas del árbol ya que las pruebas genéticas se realizan tanto en el caso de resultado positivo en la prueba de cribado como en caso de sospecha de IDCG fuera del programa. Esto último queda ahora más claro con la nueva redacción en el apartado de métodos.

TASA DE DESCUENTO UTILIZADA EN EL MODELO ECONÓMICO

Olaf Neth (Revisor designado por sociedad científica): Debería justificarse mejor por qué se utilizan las tasas de descuento escogidas en el modelo y en los resultados.

José Carlos Rodríguez Gallego (Revisor designado por sociedad científica): Respecto a la tasa de descuento, tal como se refleja en la discusión, podría estar justificado aplicar menores tasas de descuento que la utilizada en el caso base.

Asociaciones de pacientes: El uso de la tasa de descuento parece también problemático y deben considerarse las especificidades de beneficios y costes del cribado neonatal de IDCG (ver comentario desarrollado en sección resultados), teniendo en cuenta los altos beneficios en salud y curación total que supone. Tal y como se reconoce en el propio informe, la supervivencia a la IDCG es del 94% a 5 años [Gardulf A. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia. *Immunol Rev.* 2019 Jan; 287(1): 241-252. Doi:10.1111/imr.12729] cuando el trasplante se realiza antes de los 4 meses, intervención que depende altamente de poder realizar un cribado neonatal que detecte dichos casos a la mayor brevedad posible.

(...)

Para la tasa de descuento, es difícil de concebir que el escenario base asuma la misma tasa de descuento (3%) que el escenario pesimista, con una gran variación de los resultados (ver figura 8). Incluso entre el escenario optimista y el que emplea los datos de Chilcott, siendo la única

diferencia de los valores clave la tasa de descuento (0% y 3,5% respectivamente), la variación de los resultados es extrema, demostrando la importancia del uso de una tasa de descuento correcta como valor base (tal y como se admite en el propio informe, “la mayoría de los beneficios dependen de la duración de la vida del paciente y al aplicar la tasa de descuento a dichos beneficios éstos resultan ser menos valiosos que los que ocurren a corto plazo”). Esto refleja que podría ser inadecuado asumir la tasa de descuento del 3% para el escenario base. Como reconoce el propio informe, “podría estar justificado, tal y como recomienda el NICE, descontar costes y beneficios a una menor tasa de descuento cuando se trata de intervenciones de salud pública donde los beneficios en salud se producen a lo largo de toda la vida [...] [NICE] mientras que una parte importante de los costes se producen en el momento presente [Chilcott; NICE]”. En el informe únicamente se justifica para adoptar el 3% de tasa de descuento la existencia de unas recomendaciones generales para la evaluación de tecnologías sanitarias en España [López-Bastida]. El uso de la tasa de descuento parece carecer de una adecuada justificación. Esto es más grave aún considerando que, según dicta el propio informe, “cuando se aplica una tasa de descuento igual a cero, la RCEI es inferior al umbral de 25.000 €/AVAC”. Es decir, con una tasa de descuento menor o igual a cero, la intervención es claramente coste-efectiva sin siquiera mejorar el uso de otros parámetros clave. Consideramos que, dado que los costes del cribado neonatal son a muy corto plazo (ver Gardulf A et al. Costs associated with treatment of severe combined immunodeficiency – rationale for newborn screening in Sweden. *J Allergy Clin Immunol*. Volume 139, Number 5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.10.043>: “*The study showed that early HSCT reduced the total mean cost by approximately 30%. It was also shown that if the child survived, irrespective of early or late HSCT, the main cost was incurred during the first year post-HSCT, while the cumulative cost for most children thereafter increased only marginally*”), y los beneficios en salud superan claramente dicho plazo, el modelo actual no está considerando adecuadamente la especificidad del cribado neonatal de IDCG en relación con este parámetro clave, y el caso base debe ser revisado.

Respuesta: Las tasas de descuento utilizadas en el caso base son aquellas que son recomendadas en el documento metodológico de López Bastida et al. para España [López Bastida et al.] y son similares a las utilizadas en otros países [EUnetHTA 2015]. En España no se ha propuesto utilizar tasas distintas dependiendo del tipo de tecnología evaluada, pero reconocemos el interés que puede tener ver cómo afecta

este parámetro a los resultados, tal y como hace Chilcott et al. y como proponen las guías metodológicas. Por este motivo en el informe original ya se incluían análisis de sensibilidad donde se prueban valores distintos de los utilizados en el caso base. En la nueva versión del informe justificamos la elección de las tasas en el apartado de métodos.

RATIO COSTE-EFECTIVIDAD INCREMENTAL Y UMBRAL

PerkinElmer: Al ser el coste de la prueba y la incidencia de la IDCG en España; 2 de los 3 factores que provocan incertidumbre en los resultados del análisis; y dado que estos dos factores consideramos que son susceptibles de ser revisados por los comentarios realizados en el apartado anterior, creemos que el valor del RCEI quedaría dentro del umbral del coste efectividad si se reevaluase.

Olaf Neth (Revisor designado por sociedad científica): El umbral de 25.000€/AVAC puede modularse, existen otros cribados neonatales en España (tanto en el programa común como en el ampliado de las CCAA) con mucha menor incidencia y otros resultados de coste-efectividad que no se basan en un umbral de 25.000€/AVAC.

Asociaciones de pacientes: Se ha adoptado como umbral de coste-efectividad de referencia la cifra de 25.000€/AVAC en base únicamente a un estudio con una estimación. El valor de este estudio [Vallejo et al.] es simplemente una aproximación y una recomendación general. Como se expresa en el mismo, solo “sirve de guía” y no es una cifra ni rango exacto para determinar umbrales determinísticos de coste-efectividad. Además, según el propio estudio es necesaria la actualización periódica de esta cifra. El estudio se publicó en 2015, por lo que ni la aproximación está actualizada 5 años después, ni la cifra ha sido actualizada a euros de 2019. Esto último supone una inconsistencia con el resto de la metodología, ya que todas las demás cifras sí han sido expresadas en euros de 2019. Además, en otros estudios de coste-efectividad elaborados por este mismo Servicio se toma como referencia un umbral superior, de 30.000€/AVAC (véase *Castilla I, Vallejo-Torres L, Linertová R, Ferrer J, Rivas Wagner E, Dulín- Íñiguez E, Valcárcel-Nazco C, García-Pérez L, Serrano-Aguilar P. Coste- efectividad del cribado neonatal de la Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*). El umbral de coste-efectividad debe por los motivos expuestos ser revisado en este estudio. Por último, dicho umbral al ser una mera aproximación y no un umbral oficial (“oficialmente no hay un umbral de coste-efectividad en España [Sacristán 2020]”), y a

diferencia de las recomendaciones de umbrales que existen en otros países establecidas por autoridades competentes, como NICE en Reino Unido, no puede ni debe tomarse por los decisores sanitarios en España como un umbral determinado y fijado para decidir si una intervención es o no coste-efectiva alrededor de dicho umbral. La interpretación férrea tomada por este informe sobre el umbral elegido condiciona en exceso unas conclusiones excesivamente restrictivas.

Respuesta: Como hemos venido argumentando anteriormente, nos parece pertinente presentar un caso base múltiple para distintos pares de valores de incidencia y coste de la prueba de cribado, dado que ambos son inciertos en España.

Además utilizamos como umbral en el caso base el valor más recientemente estimado, 25.000 €/AVAC, con la metodología más robusta [Vallejo et al.]. La autoridad sanitaria no ha hecho explícito cuál es el valor umbral para la toma de decisiones, suponiendo que sea único. Por este motivo incluimos, en el análisis de sensibilidad probabilístico, la curva de aceptabilidad donde se informa de las probabilidades de que la tecnología evaluada sea coste-efectiva para varios umbrales.

Se ha discutido mucho sobre si el umbral debe ser distinto para enfermedades raras, pero esto no es objeto de este informe. Por este motivo, las recomendaciones explícitamente mencionan el umbral utilizado para formular la recomendación, así como el coste y el valor de la incidencia.

CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD / UTILIDADES

José Carlos Rodríguez Gallego (Revisor designado por sociedad científica): Tal como comentan los autores en la revisión, se ha completado el primer estudio sobre calidad de vida en niños con inmunodeficiencias primarias en España, utilizando el *Pediatric Quality of Life Inventory* (PEDSQL). Este estudio ya está disponible en PubMed ([Saida Ridao-Manonellas et al. J Clin Immunol. 2020 Apr 15. doi: 10.1007/s10875-020-00775-w](#)). Los resultados del estudio muestran que los parámetros de pérdida de calidad de vida (HRQOL) y de astenia están considerablemente elevados en pacientes con inmunodeficiencias primarias. Los autores del presente documento reconocen en la discusión que estudios como este podrán contribuir al conocimiento sobre estas enfermedades e informar en el futuro de utilidades por estados de salud para su uso en evaluaciones económicas. Si estos resultados, ya publicados, junto con los del precio de la prueba, incidencia, casos familiares, fallecidos sin diagnóstico o tardío, se tienen

en cuenta en el análisis de coste-efectividad, probablemente modifiquen significativamente los resultados y las conclusiones.

(...)

Como se ha comentado previamente, el artículo citado en la discusión sobre sobre calidad de vida en niños con inmunodeficiencias primarias en España de Ridao-Manonellas et al. ya está publicado (Saida Ridao-Manonellas et al. J Clin Immunol. 2020 Apr 15. (doi: 10.1007/s10875-020-00775-w). Los resultados del estudio muestran que los parámetros de pérdida de calidad de vida (HRQOL) y de astenia están considerablemente elevados en pacientes con inmunodeficiencias primarias y, de hecho, su inclusión en el algoritmo para el cálculo de coste efectividad pueden contribuir a modificar los resultados y las conclusiones.

Respuesta: Lamentablemente los resultados de calidad de vida relacionada con la salud del estudio de Ridao-Manonellas et al. (2020) no se pueden transformar directamente a utilidades, que sería el paso previo a estimar años de vida ajustados por calidad. Para obtener utilidades es necesario utilizar un instrumento de calidad de vida especialmente diseñado para tal fin (por ejemplo el EQ-5D-5L) o que haya estudios que hayan mapeado previamente los resultados de calidad de vida de un cuestionario específico o de uno genérico en determinada población a otro cuestionario que sí permita obtener utilidades como el mencionado EQ-5D-5L. Hemos comprobado que de momento no se han realizado ejercicios de mapeado entre el PEDSQL y ningún otro instrumento de valoración de utilidades.

En nuestro modelo económico se tienen en cuenta otros valores de utilidades obtenidos de la literatura. En el caso base se utilizan los recogidos por Chilcott et al. En el análisis de sensibilidad determinístico se utilizan otros valores alternativos.

AUSENCIA DE COSTES INDIRECTOS / CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

Olaf Neth (Revisor designado por sociedad científica): En el informe falta además un análisis de varios elementos como los costes indirectos, que también pueden influir y alterar las conclusiones que se dan.

(...)

Por último, es necesario incluir más referencias sobre los costes indirectos y sociales de las IDCG, que son tan importantes en la práctica clínica habitual. Un grupo de investigadores del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona y otros centros han publicado recientemente un estudio sobre la calidad de vida relacionada con la salud en niños con IDPs,

cuantificando datos en una “Multidimensional Fatigue Scale”. Los resultados demuestran que “quality of life is poor and fatigue measures are considerably increased in our young adult and pediatric patients with PIDs”. Estos resultados deben tenerse en cuenta en el análisis de costes sociales de este informe. Al tener estos costes en cuenta, las conclusiones del informe seguramente reflejarán lo costosa que es la opción de no cribar (en costes directos e indirectos).

Asociaciones de pacientes: No se ha realizado el análisis desde la perspectiva social, como reconoce el propio informe, por lo que “los costes incurridos por las familias y los costes por pérdidas de productividad de cuidadores y de los propios pacientes, tanto de aquellos que no lleguen a la edad adulta como de aquellos que sufran secuelas asociadas al neurodesarrollo” no están contemplados en este análisis de coste-efectividad. El análisis es, por lo tanto, incompleto, ya que dichos costes suponen una alta carga social y han de ser considerados por el decisor sanitario (por ejemplo, cabría analizar e incluir en el informe el siguiente artículo: Ridaio-Manonellas S, Fábregas-Bofill A, Núñez-Rueda G, González-Amores M, García-Prat M, López-Seguer L, Rivière JG, Martín-Nalda A, Mendoza-Palomar N, Melendo-Pérez S, Soler-Palacín P. Health-Related Quality of Life and Multidimensional Fatigue Scale in Children with Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2020 Apr 15. doi: 10.1007/s10875-020-00775-w.). Es inaceptable que se reconozca que “la perspectiva social no se abordó porque requeriría modificar la estructura del modelo así como mayor tiempo de programación y esto no es posible en el marco temporal de realización del informe”. Esto hace que numerosas consideraciones en ganancia de calidad de vida no hayan quedado reflejadas, no solo en las consideraciones sociales sino tampoco cuantificadas en el modelo (ver Gardulf et al. Costs associated with treatment of severe combined immunodeficiency – rationale for newborn screening in Sweden. *J Allergy Clin Immunol*. Volume 139, Number 5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.10.043>; en dicho informe se demuestran importantes beneficios de salud no solo para el paciente sino también para las familias, “*such as reduction by more than half of in-hospital days and number of visits to the outpatient clinics. It seems reasonable to assume that this, in turn, leads to improved health-related quality of life for the children and their parents/guardians*”). Entendemos que las limitaciones del marco temporal del informe suponen una gran limitación para las estimaciones de coste-efectividad contenidas en el mismo, haciendo que no logre alcanzar uno de los objetivos secundarios del informe (“Describir las consideraciones éticas, sociales, legales y organizacionales más relevantes en relación con la inclusión de esta

tecnología”). Además, la pregunta de investigación “¿Es coste-efectivo el cribado neonatal poblacional de la IDCG en España?” queda respondida solo parcialmente, al desdeñar los altos costes indirectos que se reconocen en el propio informe, y que quedan recogidos en toda la literatura revisada y expresada en el mismo. Recientemente se ha publicado una revisión de los artículos sobre este tema [Elsink K, et al. Cost and impact of early diagnosis in primary immunodeficiency disease: A literature review. Clin Immunol. 2020 Apr;213:108359. doi: 10.1016/j.clim.2020.108359] y se concluye que “*This literature review shows that, regardless of what aspect of PIDs has been studied, in nearly all cases early diagnosis reduces health care consumption and leads to better health outcomes for patients with PIDs.*”

Respuesta: Sobre la calidad de vida relacionada con la salud, véase apartado inmediatamente anterior.

Sobre los costes indirectos o sociales: En la literatura europea se suele hablar de costes indirectos o sociales a aquellos relacionados con la pérdida de productividad asociada a enfermedad o muerte prematura. Este coste cuantifica el coste que supone para la sociedad el hecho de que una persona por alguno de esos motivos no pueda ser productiva aportando valor a la sociedad con su trabajo. Estos son los costes que no han sido incluidos en el análisis y que son comentados en el apartado de limitaciones.

En las evaluaciones económicas del cribado neonatal de la IDCG solo la publicada por Chan et al. [Chan et al. 2011] en EE. UU. incluía estos costes.

El modelo de Chilcott fue elegido para su adaptación a España por varios motivos de peso y a pesar de que no considera costes por pérdidas de productividad. Confiamos en que la limitación metodológica de no haber considerado los costes por pérdidas de productividad no sea una limitación para la toma de decisiones. Si la autoridad sanitaria lo considerara necesario se podría replantear el modelo para incluir estos costes, aunque esta extensión del modelo no dejaría de tener limitaciones ya que no hay información disponible sobre productividad de pacientes y tiempo no dedicado por cuidadores por lo que tendría que ser un análisis basado en supuestos.

Por último una aclaración: existe cierta controversia sobre si un análisis coste-utilidad, donde en el denominador se incluyen AVAC (años ponderados por utilidades o calidad de vida en términos coloquiales), debe o no incluir costes por pérdidas de productividad en el numerador, ya que esto podría considerarse una doble contabilización. No es este informe lugar para resolver esta controversia pero sí nos gustaría hacer

notar que la pérdida de años y de calidad de vida que supone el diagnóstico tardío se ha tenido en cuenta en el análisis en las medidas de resultado.

Esto es incluido en el apartado de Discusión, con alguna línea adicional en la nueva versión del informe.

DETECCIÓN DE OTRAS LINFOPENIAS

Olaf Neth (Revisor designado por sociedad científica): El cribado neonatal de IDCG además detecta otras linfopenias células T (Síndrome de Di George etc, Martin-Nalda A et al., Identification of 22q11.2 deletion syndrome via newborn screening for severe combined immunodeficiency. Two years' experience in Catalonia (Spain). Mol Genet Genomic Med. 2019 Dec;7(12):e1016) y esto debe cuantificarse en el modelo. Parece que actualmente la incidencia total de todas las patologías detectadas por la prueba usada para IDCG no se incluye en el modelo. Debería intentarse su inclusión dentro del análisis de todos los escenarios existentes para valorar en qué casos existe coste-efectividad y en cuáles no.

José Carlos Rodríguez Gallego (Revisor designado por sociedad científica): Reflejan los autores del presente documento que “el cribado de IDCG puede llevar a la detección de formas variantes de inmunodeficiencias u otras enfermedades. Como consecuencia de ello, los programas de cribado no sólo aumentan la tasa de diagnósticos de IDCG sino también de otros hallazgos posiblemente patológicos que requerirán pruebas adicionales y seguimiento a largo plazo”. Esto es desde luego cierto, pero también lo es que, independientemente de la existencia de falsos positivos, algunos de estos pacientes requerirán, tarde o temprano, también la realización de pruebas adicionales y seguimiento, si no fallecen antes de ser diagnosticados. Alguno de los desórdenes detectados mediante la prueba de cribado son inmunodeficiencias combinadas no tan graves como la IDCG y otras inmunodeficiencias, que se benefician de un diagnóstico precoz, antes del desarrollo de patología, principalmente, pero no sólo, infecciosa (King JR et al, en la bibliografía del documento). El diagnóstico de estas inmunodeficiencias puede conllevar la instauración de trasplante tímico y/o profilaxis antibiótica y/o tratamiento con gammaglobulinas y/o TPH, además de la adecuación de su programa de vacunación. Alguno de estos pacientes puede llegar también a fallecer prematuramente por un retraso diagnóstico. Sin embargo, tras revisar el modelo de análisis económico, la impresión es que esos pacientes y variables no son incluidos en el modelo.

Asociaciones de pacientes: De nuevo, en cuanto a la incidencia, la metodología además no cuantifica la detección de otras linfopenias de linfocitos T distintas de IDCG que se obtienen a partir del mismo cribado, obviando dichos beneficios en una “incidencia combinada de 1:7.300” [ver Argudo-Ramírez 2019: incluyendo síndrome DiGeorge, síndrome de Down, y síndrome CHARGE entre otros]. En el informe sí se incluye referencia a estos hallazgos, en la sección de riesgos-beneficios, pero los mismos no se cuantifican en el modelo. Dado que la incidencia es uno de los principales factores para determinar el coste-efectividad de este cribado, al obviar en el modelo estos beneficios asociados a los métodos de cribado neonatal de IDCG analizados se obvia todo su valor en conjunto, por lo que el análisis de coste-efectividad queda incompleto.

Respuesta: El objetivo del modelo es el cribado neonatal de la IDCG por lo que los costes y los años de vida conseguidos se limitan a este problema de salud. Sin embargo, ciertamente el cribado tiene como efecto colateral la detección de otros problemas de salud. Estos problemas son tenidos en cuenta ya que para llegar al diagnóstico y tratamiento de los pacientes con IDCG, previamente deben ser descartados otros problemas de salud. Por tanto, en el modelo se tiene en cuenta que el cribado detecta otros problemas de salud. En la tabla 7 se recogen los parámetros incluidos en el modelo para tener esto en cuenta: Incidencia de síndromes, Incidencia de enfermedades secundarias, Incidencia de linfopenia de células T idiopática. Los resultados están recogidos en la tabla 12. La tabla 12 en la versión original del informe tenía una errata (0 linfopenias tipo T distintas de IDCG) que ha sido subsanada y la cual quizá haya sido el motivo de los comentarios recibidos.

PRESENTACIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS DEL MODELO

Olaf Neth (Revisor designado por sociedad científica): No podemos cerrar la puerta a las necesidades existentes. Las conclusiones deben reflejar todos los escenarios posibles para los que puede existir coste-efectividad y para los que no existe. La conclusión de este análisis no puede ser blanco o negro; existen muchas variables que dependen del ámbito concreto en el que se realice el cribado (sobre todo el precio de la prueba y la incidencia). Todo este rango de posibilidades se analiza en el informe, hasta cierto punto. No se entiende por qué las conclusiones no reflejan este rango de posibilidades, ya que algunas de ellas incluso se han analizado en los resultados.

(...)

Este punto de las conclusiones debería sustituirse por un análisis más matizado: en determinadas condiciones el cribado neonatal de IDCG es coste-efectivo, y en otras podría no serlo, dependiendo sobre todo del precio que se pueda negociar de la prueba y de otros factores en relación a los costes. El lector debe poder extraer de las conclusiones que el coste-efectividad del cribado neonatal de IDCG es muy posible si se alcanzan determinadas condiciones (que son realistas y ciertas).

José Carlos Rodríguez Gallego (Revisor designado por sociedad científica): En base a los antecedentes descritos resulta sorprendente, en una primera lectura, que en la presente evaluación se concluya que “dadas las condiciones actuales no puede considerarse que el cribado neonatal es coste-efectivo”. El análisis de sensibilidad del presente estudio muestra la alta incertidumbre sobre los resultados e identifica la tasa de descuento, el coste de la prueba de cribado y la incidencia de la IDCG en España como factores que provocan esta incertidumbre.

(...)

El presente informe resume en su conclusión que el cribado neonatal de la IDCG no es coste-efectivo. Esta conclusión se basa principalmente en los resultados del caso base. En la presente revisión se aportan datos y evidencias que indican que varios parámetros críticos utilizados para el análisis en el caso base no parecen actualizados y realistas. Si los valores más actualizados y realistas del precio de la prueba, incidencia, casos familiares, fallecidos sin diagnóstico o tardío, etc, se tienen en cuenta en el análisis de coste-efectividad, probablemente modifiquen significativamente los resultados y las conclusiones. En consonancia con lo aportado y discutido en esta revisión, se sugiere que, con la finalidad de que las autoridades sanitarias tomen las decisiones oportunas y adecuadas, basadas en la mayor evidencia disponible, se analice también el coste-efectividad con dichos valores actualizados. Reflejar también este resultado en las conclusiones permitiría, a aquellos que hayan de tomar decisiones, concluir que el cribado neonatal de IDCG sea probablemente coste-efectivo en condiciones más realistas y actualizadas.

Asociaciones de pacientes: (...) poder elaborar unas recomendaciones que verdaderamente reflejen la situación actual, incluyendo el valor real del cribado neonatal de IDCG y todos los escenarios (tanto los de coste-efectividad como los de no-coste efectividad), y que puedan informar a los decisores sanitarios bajo qué condiciones el cribado neonatal de IDCG es factible y coste-efectivo. Además, las recomendaciones deben posibilitar estrategias para la reducción de incertidumbres que permitan mejorar la situación y encaminar las intervenciones hacia el coste-

efectividad, sin olvidar otras consideraciones por las que debe incluirse este cribado.

Respuesta: Dadas las alegaciones presentadas, y como decíamos anteriormente, nos parece pertinente:

-Presentar un caso base múltiple para distintos pares de valores de incidencia y coste de la prueba de cribado.

-Discutir más abiertamente las probabilidades de que la tecnología evaluada sea coste-efectiva para varios umbrales.

-Presentar unas conclusiones más detalladas que recojan una mayor variedad de hallazgos.

Aprovechamos para recordar que nuestras recomendaciones no son vinculantes, que el coste-efectividad no es el único criterio que debe ser utilizado para la toma de decisiones, y que las autoridades sanitarias toman decisiones en función de distintos informes e informaciones, no únicamente este informe de coste-efectividad.

Asociaciones de pacientes: Existen numerosos escenarios analizados en los resultados que, sin embargo, no se explican correctamente ni en la discusión ni en las conclusiones del informe. En particular, la elección de determinados valores para parámetros clave en los escenarios base es injustificada. Resulta desorbitado fijar como valor en escenario base un precio de prueba unitario de 7,72€, el más alto de todo el entorno analizado en comparación al resto de la literatura (exceptuando Canadá). Además, en los análisis probabilísticos de las figuras 5 a 7 no se especifica qué otros valores clave resultan invariados, y por qué se han escogido. Tal y como se desprende de las figuras 7 y 8, siendo la diferencia de incidencias entre los datos originales de Chilcott y los utilizados para España mínima en los resultados probabilísticos, y a pesar de tener unos descuentos mayores el modelo de Chilcott, gracias al uso de un precio de prueba más ajustado a 4€ se obtienen unos resultados de coste-efectividad aceptables. El propio informe reconoce en la discusión que “el cribado neonatal de la IDCG podría ser una opción coste-efectiva si el coste de la prueba fuera 4 €”. No obstante, en los resultados se mantiene como caso base uno dependiente de un precio mucho mayor, y en las conclusiones no se reflejan estas situaciones en las que es coste-efectivo. La traslación de los resultados a las conclusiones es por lo tanto incoherente.

Respuesta: Parte de las alegaciones han sido respondidas en otros apartados. Con respecto a las figuras, estas han cambiado. En la nueva versión del informe se representan escenarios ligeramente distintos y se ha añadido más texto a los títulos de las figuras para que sean más autoexplicativas.

Asociaciones de pacientes: La interpretación de los resultados en las conclusiones es incoherente con el propio informe y los escenarios analizados en el mismo, y no refleja la variabilidad de escenarios, ni la posibilidad de reducir las incertidumbres, ni los casos concretos y factibles en los que sí es coste-efectiva la intervención;

(...)

Los resultados del informe plasman una conclusión demasiado definitiva que no corresponde ni con la incertidumbre existente ni con las incongruencias indicadas por esta respuesta.

(...)

En la discusión no se refleja una reflexión suficiente para todos los escenarios analizados. No se contempla por qué es adecuado considerar determinados valores para el caso base y concluir con determinados valores de RCEI en base a únicamente uno de los casos. Se reconocen, no obstante, algunas limitaciones de los valores existentes para los parámetros clave, aunque esto no se tiene en consideración para presentar en las conclusiones varios casos válidos en lugar de únicamente el caso base de análisis. Consideramos que la discusión debería servir para fundamentar mejor las conclusiones y recomendaciones del informe y evitar que las mismas sean tajantes cuando, en la propia discusión, se reconoce una alta incertidumbre. Esta incertidumbre debería motivar recomendaciones encaminadas a reducirla, tales como la implantación de pruebas piloto de cribado en diversos territorios o la totalidad de España con tal de obtener mejores valores para el análisis al cabo de un tiempo prudencial, como se ha hecho en países del entorno (por ejemplo: Francia o Países Bajos).

(...) conclusiones no reflejan correctamente todo lo analizado a lo largo del informe, a pesar de las múltiples limitaciones ya mencionadas. Las conclusiones preliminares son tajantes, aparentemente invariables, y no dejan espacio para la discusión en la decisión sanitaria y la consideración de los distintos escenarios analizados en el propio informe en los que sí existe coste-efectividad del cribado neonatal de IDCG. Demuestran una desconexión con aspectos fundamentales del informe, en particular:

- El hecho de que por limitaciones temporales no se incluya en el modelo ningún tipo de costes indirectos ni costes sociales, limitando ampliamente el análisis de coste-efectividad (fuera de la perspectiva del SNS) y aumentando considerablemente la incertidumbre del análisis;
- Existen muchos escenarios que demuestran el coste-efectividad del cribado neonatal de IDCG que se han analizado en este informe, pero no se reflejan en las conclusiones. Las conclusiones deberían explicitar para

qué casos, y bajo qué condiciones exactas, puede ser coste-efectiva esta intervención, para guiar la decisión correspondiente, en lugar de adoptar como conclusión final los resultados de un caso base cuestionable. Esto es más alarmante si cabe teniendo en cuenta que no existe una discusión sobre el hecho de que para la mayoría de informes de coste-efectividad analizados por el presente sí que exista coste-efectividad, mientras que para las conclusiones preliminares de este informe parezca que no exista coste-efectividad en ningún caso. Como mínimo, las conclusiones deberían reflejar niveles de precios de la prueba para los que sí existe coste-efectividad, y preferiblemente debería reconocer la incertidumbre y las limitaciones de los valores del caso base, cuestiones que se reconocen a lo largo del propio informe.

□ En el informe se reconoce que el cribado neonatal de IDCG puede detectar otras patologías con una incidencia combinada mucho mayor. Sin embargo, al no haber sido cuantificado este beneficio en el modelo, las conclusiones tampoco lo reflejan. Cualquier decisión sanitaria tomada a partir de las conclusiones preliminares quedará ciega de estas consideraciones.

□ La IDCG no solo puede tratarse, sino también curarse totalmente en la gran mayoría de los casos de ser detectada antes de los 3,5 meses de vida [Gardulf A. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia. *Immunol Rev.* 2019 Jan; 287(1): 241-252. Doi:10.1111/imr.12729]. Este potencial debe reconocerse, puesto que no sucede con otras condiciones ya incluidas en la lista de enfermedades recomendadas para el cribado neonatal a nivel de España o en sus Comunidades Autónomas. Este factor tiene un impacto profundo en el análisis de costes, por lo que la conclusión debe reflejar esta utilidad y permitir un análisis profundo por parte del decisor sanitario de los distintos escenarios de coste-efectividad, que le permitan valorar los costes y beneficios indirectos a la par que encaminarse hacia condiciones de coste-efectividad para el SNS.

En definitiva, la conclusión obvia debe ser distinta, incluso para ser coherente con el cuerpo del informe y explicar lo siguiente: existen escenarios factibles para los cuales el cribado neonatal de IDCG es coste-efectivo, y dichos escenarios pueden alcanzarse bajo determinadas condiciones. Si las conclusiones del informe indican bajo qué condiciones es coste-efectivo, informarán adecuadamente al decisor sanitario y favorecerán que se intenten alcanzar dichas condiciones, sin olvidar que el criterio de coste-efectividad es uno más de todos los criterios a tener en cuenta para la decisión correspondiente.

Alternativamente, las recomendaciones deben incidir particularmente en la incertidumbre existente y reflejar la necesidad de avanzar en la implementación de este cribado en España, recomendando activamente como mínimo la realización de programas piloto de cribado neonatal en varios territorios o la totalidad del país, para proveer más datos y mejorar el análisis, así como permitir cuantificar otros costes indirectos que no están reflejados en el presente informe.

En la mayoría de países con un desarrollo sanitario similar el cribado de IDCG se está imponiendo en los últimos años con toda la evidencia necesaria. Sería inaceptable que a causa de un informe cuyas conclusiones preliminares no reflejan todos los aspectos clave del coste-efectividad, en España la decisión sanitaria sea contraria a todos los países del entorno.

Respuesta: Las conclusiones han sido modificadas en fondo y en forma en la medida en que: 1) ha habido un cambio de enfoque en la presentación de los resultados y 2) un parámetro clave (coste unitario de la prueba de cribado) ha cambiado notablemente. Ahora se recogen todas las conclusiones asociadas a los resultados del modelo: resultados generales, principales variables que afectan a los resultados, incertidumbre, impacto presupuestario.

COMPARACIÓN CON EL COSTE-EFECTIVIDAD EN OTROS PAÍSES

Roche: A fecha de hoy no se dispone de esta información en España y los datos que existen son poco concluyentes. Sin embargo, numerosos países europeos e internacionales afirman que el test para IDCG es coste-efectivo (Chan et al. 2011; Ding et al. 2016; Chilcott et al. 2017; Van der Ploeg et al. 2019). Al mismo tiempo, el test ya se realiza en Estados Unidos (Modell V. et al. 2014; Routes et al. 2018; Kwan et al. 2014), Noruega, Israel (Rechavi E. et al. 2017), Nueva Zelanda (Ministerio de Sanidad de Nueva Zelanda. Newborn Metabolic Screening), Islandia, Taiwán (Chien, Y. H. et al. 2017), Suiza, Suecia, Alemania, algunas regiones de Italia (Toscana), España (Cataluña), así como en Australia y Canadá.

Chan K, Davis J, Pai SY, Bonilla FA, Puck JM, Apkon M. A Markov model to analyze cost-effectiveness of screening for severe combined immunodeficiency (SCID). *Mol Genet Metab.* 2011;104(3):383–9.

Ding Y, Thompson JD, Kobrynski L, Ojodu J, Zarbalian G, Grosse SD. Cost-Effectiveness/Cost-Benefit Analysis of Newborn Screening for Severe Combined Immune Deficiency in Washington State. *J Pediatr.* 2016 May;172(3):127–35.

Chilcott J, Bessey A, Leaviss J, Wong R, de la Cruz C. Cost-Effectiveness Of Screening For Severe Combined Immunodeficiency (SCID) In The NHS Newborn Blood Spot Screening Programme [Internet]. Sheffield; 2017. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301517309130>

Van der Ploeg CPB, Blom M, Bredius RGM, van der Burg M, Schielen PCJI, Verkerk PH, et al. Cost-effectiveness of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr.* 2019;178(5):721–9.

Modell V. et al. (2014). An analysis and decision tool to measure cost benefit of newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) and related T-cell lymphopenia. *Immunol Res.* 2014; 60:145–152. doi: 10.1007/s12026-014-8485-4

Routes J, Verbsky J. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep* (2018).

Kwan, R.S. Abraham, R. Currier, A. Brower, K. Andruszewski, J.K. Abbott, M. Baker, M. Ballow, L.E. Bartoszesky, V.R. Bonagura, F.A. Bonilla, C. Brokopp, E. Brooks, et al., Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States, *JAMA* 312 (2014).

Rechavi E. (2017). First Year of Israeli Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency—Clinical Achievements and Insights. *Front. Immunol.*, 06 November 2017. doi: 10.3389/fimmu.2017.01448

Ministerio de Sanidad de Nueva Zelanda. Newborn Metabolic Screening. Disponible en: <https://www.health.govt.nz/your-health/pregnancy-and-kids/first-year/first-6-weeks/health-checks-first-6-weeks/newborn-screening-tests/newborn-metabolic-screening>

Chien, Y. H. et al. (2017). Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in Taiwan. *Int. J. Neonatal Screen.* 2017, 3(3), 16; <https://doi.org/10.3390/ijns3030016>

Olaf Neth (Revisor designado por sociedad científica): El informe no refleja algunos datos existentes en otros países sobre el coste-efectividad del cribado, sobre todo recientes. Es sorprendente que siendo casi toda la literatura disponible favorable con buenos resultados de coste-efectividad (en algunos casos mayores costes, pero siempre muchísima mayor efectividad clínica que la alternativa de no cribar), en este informe el resultado parezca salir negativo.

En un artículo de febrero de 2020 Elsink K. et al. realizan una revisión de la literatura sobre el impacto y coste del diagnóstico temprano en IDCG: Elsink K, et al. Cost and impact of early diagnosis in primary immunodeficiency disease: A literature review. *Clin Immunol.* 2020 Apr; 213:108359. doi:10.1016/j.clim.2020.108359. El análisis es amplio e

incluye: “neonatal screening for severe combined immunodeficiency (SCID), Ig replacement therapies and studies reporting on costs of general or specific PIDs”. La conclusión es clara: “regardless of what aspect of PIDs has been studied, in nearly all cases early diagnosis reduces health care consumption and leads to better health outcomes for patients with PIDs”. También se reconoce en el informe que existe una gran variabilidad entre los estudios de coste-efectividad y que es necesaria mayor uniformidad en los parámetros utilizados en evaluaciones económicas. Si el informe que se realiza en España va en contra de casi todos los informes ya realizados a causa de que algunos parámetros de la metodología escogidos son cuestionables, se aumentará esa variabilidad indeseada en la literatura.

José Carlos Rodríguez Gallego (Revisor designado por sociedad científica): La revisión sistemática de evaluaciones económicas previas realizada por los autores “identificó seis estudios, todos ellos de calidad metodológica aceptable. De los seis estudios solo uno, realizado en Canadá, concluye que el cribado neonatal de la IDCG no es coste-efectivo. En ese estudio se evaluaban varias enfermedades como potenciales candidatas a entrar en su programa de cribado. Esta podría ser una de las causas por las que no se analiza en profundidad cada una de ellas”. Además, el estudio Canadiense empleó para su análisis precios de la prueba de cribado y de otras pruebas considerablemente superior al manejo en otros países, en particular en España (Tabla 5). Resultan por ello sorprendentes las conclusiones a las que se llega en este estudio.

(...)

Existe una revisión reciente sobre el coste e impacto del diagnóstico temprano de inmunodeficiencias primarias (*K. Elsink, et al. Cost and impact of early diagnosis in primary immunodeficiency disease: A literature review. Clin Immunol 2020;213:108359. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108359>*). En este artículo se concluye que, independientemente del tipo de inmunodeficiencia, el diagnóstico temprano reduce el consumo de recursos y conduce a un mejor pronóstico. En el caso del cribado de IDCG estas conclusiones se aplican a todos los estudios, aunque al basarse únicamente en artículos publicados en PubMed, el estudio IHE 2016 de Canadá no se ha incluido.

Asociaciones de pacientes: Por otro lado, la discusión no reflexiona sobre el hecho de que la amplia mayoría de informes de coste-efectividad analizados y gran parte del cuerpo de la literatura referenciada resulta favorable al cribado neonatal de IDCG, con valores

de coste-efectividad positivos, mientras que las conclusiones preliminares del presente informe son tajantemente negativas. Esta aparente desconexión con los resultados de otros informes, incluso con el mismo sobre el que se basa el modelo utilizado en este informe [Chilcott], no se ha considerado en la discusión. Parece alarmante pasar por alto que puede haber problemas fundamentales en el modelo que resulten en esta desconexión. Sobre todo, resultaría inaceptable asumir unas conclusiones tajantes sin haber discutido previamente sobre las dudas que genera dicha desconexión.

Respuesta: Agradecemos la aportación de una referencia tan actual como la de Elsink et al. (2020) donde se revisan los estudios de costes de las inmunodeficiencias primarias, incluidas las evaluaciones económicas del cribado neonatal de la IDCG. Hemos comprobado que la revisión de Elsink et al. no identifica ninguna evaluación económica que no cumpla con los criterios de nuestra revisión sistemática que no hayamos localizado previamente. No obstante, la añadimos a la discusión.

Agradecemos igualmente la aportación otras referencias. Hemos comprobado que todas ellas fueron identificadas durante nuestra revisión sistemática, de forma que fueron incluidas al cumplir con los criterios de selección o excluidas al no cumplirlos.

La revisión sistemática de evaluaciones económicas es controvertida y tiene sus detractores dado que el hecho de que una tecnología sea coste-efectiva en un país no implica que lo sea en otro país. Esto se debe a que son estudios contexto-dependientes afectados por la organización del sistema sanitario y por la estructura de costes, por ejemplo. No obstante, las revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas tienen sus ventajas al permitir identificar modelos que puedan ser adaptados a otro país, factores que afectan a los resultados, etc. Por otro lado, las estructuras de los modelos son distintas lo cual hace que las comparaciones sean complicadas. Nuestro modelo, al ser una adaptación del de Chilcott et al. para Reino Unido, es fácilmente comparable con ese estudio. De hecho, tal y como explicamos en el apartado de validación, las diferencias fundamentales entre nuestros resultados y los de Chilcott et al. se deben fundamentalmente a la incidencia y al coste de la prueba de cribado. Con los nuevos valores estas diferencias tan notables desaparecen tal y como veíamos en el análisis de sensibilidad de la primera versión del informe (cuando en el informe original utilizábamos valores similares al actual caso base). Hemos añadido algunas líneas en la Discusión del informe para completar estas ideas.

INEQUIDAD

Roche: Es bien sabido que el cribado neonatal es imprescindible para diagnosticar precozmente enfermedades metabólicas o genéticas en los recién nacidos y prevenir enfermedades crónicas, discapacidades o, en último término, el fallecimiento de los afectados, aumentando así la tasa de supervivencia (Heimall et al, 2017). En este sentido los programas de cribado neonatal cumplen una importante tarea de prevención de salud pública en todo el territorio nacional.

Sin embargo, podría existir una carencia de equidad territorial muy importante en cuanto a los test de cribado que se realizan en cada Comunidad Autónoma (CCAA) y que hace que exista en la práctica un desequilibrio entre la atención preventiva que reciben nuestros recién nacidos dependiendo de la Comunidad en la que nacen. Se podría concluir que el cribado neonatal no es igual en todas las CCAA, ya que dependiendo del lugar de nacimiento el número de enfermedades detectadas es distinto.

Heimall et al. Immune Reconstitution and Survival of 100 SCID Patients Post Hematopoietic Cell Transplant: A PIDTC Natural History Study. Blood (2017).

Asociaciones de pacientes: Dada su implementación en numerosos países de nuestro entorno e incluso en la Comunidad Autónoma de Cataluña, la incorporación de la prueba de cribado a la cartera del Sistema Nacional de Salud nos igualaría en cuanto a que cualquier niño pueda ser diagnosticado a tiempo de IDCG independientemente de su lugar de nacimiento.(...) El cribado neonatal generalizado es el único paso que falta para poder garantizar a los recién nacidos de toda España un acceso igualitario a un diagnóstico temprano de su enfermedad y por tanto, maximizar sus opciones de un tratamiento e incluso cura definitiva. (...)

Que no es tolerable la inequidad existente en nuestro sistema sanitario pues hay recién nacidos a los que se le hace la prueba y otros no. La desigualdad hace un daño incalculable al actual Sistema Nacional de Salud. No es tolerable que un recién nacido en Ávila tenga derechos diferentes a los de Manresa.

Respuesta: Entre los objetivos del Ministerio de Sanidad está la cohesión y equidad dentro del SNS y el acceso a programas, servicios e intervenciones seguras, efectivas, coste-efectivas. De ahí que el Ministerio, con la ayuda de las CC.AA., priorice qué informes solicitar a RedETS. Aunque la equidad no era objeto explícito de este informe (véase informe de Avalia-t), estamos de acuerdo en que no es equitativo

que un programa se implemente en una CC. AA. mientras no está disponible en otros, de la misma forma que podría considerarse que no es justo que un sistema regional de salud deba pagar más por la misma prueba que otro. Estas ideas son incluidas en la Discusión del informe.

Sin embargo, el foco de este informe es el coste-efectividad. De ahí que las conclusiones y recomendaciones se ciñan al coste-efectividad. La autoridad sanitaria tomará la decisión sobre la inclusión de esta enfermedad en el programa de cribado neonatal atendiendo a este informe, pero también a otros informes e informaciones.

NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN

José Carlos Rodríguez Gallego (Revisor designado por sociedad científica): Desde luego, en un futuro podría evaluarse la estrategia de cribado TREC/KREC frente a sólo TREC, aunque cuando se plantea el cribado para el Sistema Sanitario español se solicita únicamente para la estrategia con TREC, como está ya implantado en muchos países (y en otros está en fase de evaluación final por las autoridades sanitarias).

Respuesta: Gracias por comentar el apartado de “Necesidades de investigación”.

José Carlos Rodríguez Gallego (Revisor designado por sociedad científica): Sobre la recomendación de “puesta en marcha de un piloto más amplio que el actual programa de cribado en Cataluña o incluso tras la implementación del programa de cribado a nivel nacional, aunque esto último podría ser cuestionado desde el punto de vista de la eficiencia [para reevaluar el análisis coste-efectividad.”:

Como se ha comentado en el informe de evaluación, un programa más amplio y fiable requeriría incluir cifras cercanas al millón de recién nacidos. Tomando en cuenta la tasa de natalidad española, aún incluyendo a todos los nacidos en todo el territorio español, supondría un programa de 2-3 años de reclutamiento. Si se realizara como un proyecto piloto de investigación, sería de un precio tan elevado que sobrepasaría significativamente la financiación que suelen recibir los proyectos españoles. Como se cita en las reflexiones finales, “en opinión de algunos expertos, es importante evitar estudios piloto en zonas geográficas cercanas y/o similares ya que estos supondrían una inversión innecesaria cuando hay datos disponibles”. Ya son varios los estudios piloto, e incluso datos retrospectivos de incidencia en varios países europeos y otros países occidentales. No es probable que un amplio y costosísimo estudio piloto español aportara datos muy diferentes. A ello hay que añadir que, teniendo en cuenta incluso los estudios retrospectivos en Cataluña (1:57.000) y Andalucía (1:34.000),

las dos regiones españolas con mayor población, la incidencia de la IDCG en España estaría incluso por debajo de 1:50.000.

Olaf Neth (Revisor designado por sociedad científica): No es necesario hacer mas estudios piloto porque ya se han realizado en varios países entre los que se encuentra España (Elsink K, et al. Cost and impact of early diagnosis in primary immunodeficiency disease: A literature review. Clin Immunol. 2020 Apr; 213:108359. doi:10.1016/j.clim.2020.108359).

Respuesta: Puesto que parece haber una amplia mayoría no recomendando hacer estudios piloto, en la nueva versión del informe, en la discusión, matizamos este punto.

OTRAS REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS SUGERIDAS, no mencionadas anteriormente, para apartados generales (introducción y discusión)

José Carlos Rodríguez Gallego (Revisor designado por sociedad científica): En la última clasificación de inmunodeficiencias primarias (Tangye SG et al. J Clin Immunol 2020. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>), la citada en el documento, se incluyen 18 IDCG.

Respuesta: Según la tabla 1 del citado artículo son 17 las IDCG.

José Carlos Rodríguez Gallego (Revisor designado por sociedad científica): En la introducción, en el párrafo en el que se dice que “Hasta hace pocos años se estimaba que la incidencia global de la IDCG era de 1:100.000 nacidos vivos. Sin embargo, datos recientes a raíz de la instauración de programas de cribado neonatal, revelan una incidencia de alrededor de 1:50.000 nacidos vivos...., [Heimall 2017]”, puede añadirse la referencia van der Burg M., Front Pediatr 2019;7:373. Ya citada en otra sección.

Respuesta: En la nueva versión del informe, en la introducción, incluimos la cita sugerida.

José Carlos Rodríguez Gallego (Revisor designado por sociedad científica): En la introducción (última frase de la sección I.2), al comentar que “La IDCG solo forma parte del programa de cribado en Cataluña (desde enero de 2017)” es conveniente citar que se han llevado estudios piloto en otras regiones (artículos del grupo de Olaf Neth de Sevilla y comunicaciones a congreso del grupo de LI Gonzalez Granado y Luis Allende del Hospital 12 de Octubre de Madrid.).

Respuesta: En la nueva versión del informe, en la introducción, citamos los estudios piloto realizados en Sevilla y Madrid.

José Carlos Rodríguez Gallego (Revisor designado por sociedad científica): Por otra parte, hay datos de 2019 (no incluidos en el estudio), de un proyecto piloto y un estudio poblacional prospectivo sobre la

incidencia, el porcentaje de casos con antecedentes familiares y del de pacientes fallecidos por ser diagnosticados tardíamente, que aportan datos sensiblemente diferentes a los utilizados en la presente evaluación (Thomas C et al. *Clinical Immunology* 2019;202:33–39).

Respuesta: Siguiendo las recomendaciones de algunos revisores, hemos introducido datos del estudio de Thomas et al. en el análisis. Esperamos que esto sea suficiente para cubrir todo el rango de posibles valores (véase comentarios más arriba).

Asociaciones de pacientes: Existen otras referencias sobre estudios de cribado neonatal de IDCG, incluyendo de coste-efectividad que no se han tenido en cuenta:

- Blom M. et al. Introducing Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in the Dutch Neonatal Screening Program. *International Journal of Neonatal Screening*. 2018

- Gardulf A et al. Costs associated with treatment of severe combined immunodeficiency – rationale for newborn screening in Sweden. *J Allergy Clin Immunol*. Volume 139, Number 5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.10.043>

- Gardulf A. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia. *Immunol Rev*. 2019 Jan; 287(1): 241-252. Doi:10.1111/imr.12729

- Elsink K, et al. Cost and impact of early diagnosis in primary immunodeficiency disease: A literature review. *Clin Immunol*. 2020 Apr;213:108359. doi: 10.1016/j.clim.2020.108359

- Quinn J, Orange JS, Modell V, Modell F. The case for severe combined immunodeficiency (SCID) and T cell lymphopenia newborn screening: saving lives...one at a time. *Immunol Res*. 2020;68:48-53

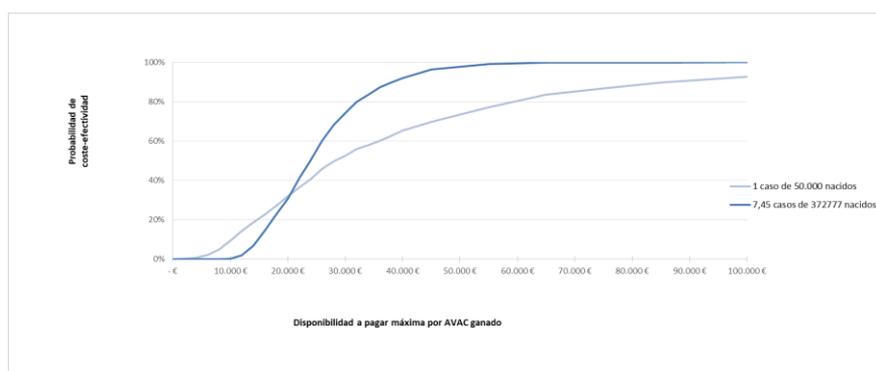
Respuesta: Gracias por la bibliografía aportada. Algunos de los estudios sugeridos han sido incorporados a la nueva versión del informe.

Anexo 8. Referencias de estudios excluidos

- Bessey A, Leaviss J, de la Cruz GC, Chilcott J, Wong R. The Cost-Effectiveness of Screening for Severe Combined Immunodeficiency (Scid) in the Uk Nhs Newborn Bloodspot Screening Programme. *Value in Health* 2017; 20(9):A501.
- Clement MC, Mahlaoui N, Mignot C, Le Bihan C, Rabetrano H, Hoang L et al. Systematic neonatal screening for severe combined immunodeficiency and severe T-cell lymphopenia: Analysis of cost-effectiveness based on French real field data. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(6):1589-1593.
- Thomas C, Mirallie S, Durand-Zaleski I, Sebille V, Mahlaoui N, Fischer A et al. Clinical and Cost-Effectiveness Prospective Study of Neonatal Screening for Severe Combined Immunodeficiency Using the T-Cell Receptor Excision Circles Assay in a French Multicentre Study. *J Clin Immunol* 2014; 34:S377.
- Kubiak C, Jyonouchi S, Kuo C, Garcia-Lloret M, Dorsey MJ, Sleasman J et al. Fiscal Implications of Newborn Screening in the Diagnosis of Severe Combined Immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2(6):697-702.
- Lipstein EA, Vorono S, Browning MF, Green NS, Kemper AR, Knapp AA et al. Systematic evidence review of newborn screening and treatment of severe combined immunodeficiency. *Pediatrics* 2010; 125(5):e1226-e1235.
- McGhee SA, McCabe ERB, Stiehm ER. Cost-effectiveness of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Journal of Investigative Medicine* 2004; 52(1):S127.
- McGhee SA, Stiehm ER, McCabe ERB. Potential costs and benefits of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Pediatr* 2005; 147(5):603-608.
- Levenson D. SCID suggested for uniform newborn screening panel: Testing would save lives and strain state budgets. *Am J Med Genet Part A* 2010; 152(6):vii-viii.
- Thomas C, Mirallié S, Pierres C, Dert C, Clément MC, Mahlaoui N, Durand-Zaleski I, Fischer A, Audrain M; DEPISTREC Group. [Neonatal screening of severe combined immunodeficiencies]. *Arch Pediatr.* 2015 Jun;22(6):646-52.

Anexo 9. Análisis del efecto de la incertidumbre en los parámetros de la función de distribución de la incidencia de la IDCG sobre la probabilidad de coste-efectividad para distintos umbrales

Curvas de aceptabilidad coste-efectividad asumiendo distintos grados de incertidumbre para la incidencia de la IDCG 1:50.000



Las curvas de aceptabilidad coste-efectividad representan el porcentaje de puntos por debajo de cada posible umbral de coste-efectividad, es decir, la probabilidad de que una tecnología sea coste-efectiva para un determinado umbral o disponibilidad a pagar máxima. En la figura, ambas curvas han sido estimadas a partir de 1000 simulaciones de Monte Carlo donde la función de distribución de la incidencia de la IDCG es una función beta. Las curvas se diferencian en los parámetros de la función de distribución beta: r (casos) y n (población). En una de ellas el número de casos es 1 sobre una población de 50.000. En la otra el número de casos es 7,45 sobre 37277 nacidos. La proporción de r/n es igual en ambas situaciones ($0,00002 = 1/50000 = 7,45/37277$). El mayor número de experimentos en el segundo caso hace que la mayoría de los valores tiendan a la media y en consecuencia los intervalos de confianza sean más estrechos. En este informe se ha optado por utilizar la primera de las distribuciones donde el número de experimentos es menor y por tanto la incertidumbre es mayor y refleja más acertadamente la realidad sobre la evidencia disponible sobre la incidencia de la IDCG en España.

