

Evaluación económica de las técnicas de diagnóstico genético preimplantacional (DGP) para screening

Economic evaluation of
preimplantation genetic diagnosis
(PGD) for screening

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Evaluación económica de las técnicas de diagnóstico genético preimplantacional (DGP) para screening

Economic evaluation of
preimplantation genetic diagnosis
(PGD) for screening

Evaluación económica de las técnicas de diagnóstico genético preimplantacional (DGP) para screening = Economic evaluation of preimplantation genetic diagnosis (PGD) for screening Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. 2013

1 CD.- (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)
NIPO: 680-14-014-2

Diagnóstico preimplantacional
Screening genético preimplantacional
Coste-efectividad
Coste-beneficio



Dirección Técnica: Paloma Arriola Bolado

Autor: Daniel Callejo Velasco

Coordinación y gestión del proyecto: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid (Brezmes A, López C, López M, Mendieta JM, Rodríguez F)

Apoyo y gestión documental: Álvarez N, Redondo JC

Revisores externos: Carmen Ayuso, Jefe Servicio de Genética; Carmen Ramos, Jefe Asociado del Servicio de Genética y Ana Bustamante, adjunto del Servicio de Genética. Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD).

Los revisores externos no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales.

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y por la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. D. G. de Investigación, Formación e Infraestructuras Sanitarias

NIPO: 680-14-014-2

Depósito Legal: M-2441-2014

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Para citar este informe: Callejo D. Evaluación económica de las técnicas de diagnóstico genético preimplantacional (DGP) para screening. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Evaluación económica de las técnicas de diagnóstico genético preimplantacional (DGP) para screening

Economic evaluation of
preimplantation genetic diagnosis
(PGD) for screening

Declaración de intereses

Los autores y revisores 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.

Índice

| | |
|---|----|
| Resumen | 13 |
| Abstract | 15 |
| Resumen en lenguaje no especializado | 17 |
| Introducción | 19 |
| Técnicas de DGP | 21 |
| Epidemiología | 22 |
| Objetivos | 23 |
| Objetivo principal | 23 |
| Objetivos secundarios | 23 |
| Revisión sistemática de evaluaciones económicas de SGP | 25 |
| Métodos | 25 |
| Resultados | 27 |
| Evaluación económica | 31 |
| Métodos | 31 |
| Resultados | 42 |
| Discusión | 53 |
| Conclusión | 57 |
| Anexos | 59 |
| Anexo 1. Listado de verificación de estudios de evaluación económica | 59 |
| Anexo 2. Motivos de exclusión de publicaciones de las que se recuperó el texto completo | 63 |
| Anexo 3. Diagramas de bosque de los meta-análisis utilizados en el modelo | 67 |
| Bibliografía | 71 |

Índice de tablas

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Resultados del caso base de la evaluación económica de Mersereau et al. | 28 |
| Tabla 2. Valores de efectividad y eficacia incluidos en el modelo para el caso base incluyendo todos las indicaciones de SGP | 36 |
| Tabla 3. Valores de efectividad y eficacia incluidos en el modelo para el caso base para la indicación para SGP de mujeres con buen pronóstico. | 37 |
| Tabla 4. Valores de efectividad y eficacia incluidos en el modelo para el caso base para la indicación para SGP de fallo repetido en la implantación. | 38 |
| Tabla 5. Valores de efectividad y eficacia incluidos en el modelo para el caso base para la indicación para SGP de edad avanzada. | 38 |
| Tabla 6. Datos de costes incluidos en el modelo y tasas de actualización por IPC general utilizadas. | 40 |
| Tabla 7. Resultados del caso base de SGP considerando todas las indicaciones | 43 |
| Tabla 8. Resultados del caso base de SGP en indicación de mujeres con buen pronóstico | 44 |
| Tabla 9. Resultados del caso base de SGP en indicación de fallo repetido en la implantación | 45 |
| Tabla 10. Resultados del caso base de SGP en indicación de edad materna avanzada | 47 |
| Tabla 11. Resultados del caso base de SGP en indicación de fallo repetido de implantación, considerando exclusivamente los resultados del estudio de Rubio et al.(36) | 48 |
| Tabla 12. Resultados del caso base de SGP en indicación edad maternal avanzada, considerando exclusivamente los resultados del estudio de Rubio et al.(36) | 50 |

Índice de figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1. Resultados de la búsqueda y proceso de selección de estudios | 27 |
| Figura 2. Árbol de decisión para analizar coste-efectividad del SGP en el proceso de FIV | 32 |
| Figura 3. Resultados del meta-análisis de SGP en tasa de nacimientos por mujer incluida en el estudio | 35 |
| Figura 4. Plano coste-efectividad con las 1000 simulaciones de Montecarlo, considerando todas las indicaciones de SGP | 43 |
| Figura 5. Plano coste-efectividad con las 1000 simulaciones de Montecarlo, indicación de SGP en mujeres con buen pronóstico | 45 |
| Figura 6. Plano coste-efectividad con las 1000 simulaciones de Montecarlo, indicación de SGP en fallo repetido de implantación | 46 |
| Figura 7. Plano coste-efectividad con las 1000 simulaciones de Montecarlo, indicación de SGP en edad materna avanzada. | 47 |
| Figura 8. Plano coste-efectividad con las 1000 simulaciones de Montecarlo, indicación de SGP en fallo repetido de implantación, considerando exclusivamente los resultados del estudio de Rubio et al. | 49 |
| Figura 9. Curva de aceptabilidad de coste-efectividad, indicación de SGP en fallo repetido de implantación, considerando exclusivamente los resultados del estudio de Rubio et al. | 50 |
| Figura 10. Plano coste-efectividad con las 1000 simulaciones de Montecarlo, indicación de SGP en edad materna avanzada, considerando exclusivamente los resultados del estudio de Rubio et al. | 51 |
| Figura 11. Curva de aceptabilidad de coste-efectividad, indicación de SGP en edad materna avanzada, considerando exclusivamente los resultados del estudio de Rubio et al. | 52 |

Resumen

Título: Evaluación económica de las técnicas de diagnóstico genético preimplantacional (DGP) para screening

Autor/es: Callejo Velasco, Daniel

Agencia: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid.

Persona de contacto: Paloma Arriola Bolado

Fecha: Junio 2013

Idioma: Español

Tipo de publicación: Evaluación económica de tecnología sanitaria

Páginas: 76

Nº Referencias: 47

Tipo de tecnología: Diagnóstico genético.

Palabras clave: Diagnóstico preimplantacional, Screening genético preimplantacional, Diagnóstico genético, Coste-efectividad, Coste-beneficio.

Objetivos: Evaluar la eficiencia de una estrategia de fecundación in Vitro (FIV) con screening genético preimplantacional (SGP), en mujeres en TRA y con indicación de edad materna avanzada, factor masculino, fallo repetido de implantación, aborto repetitivo, y buen pronóstico, comparada frente a la estrategia de FIV sin SGP.

Metodología: Revisión sistemática de evaluaciones económicas sobre screening genético preimplantacional. Modelo coste-efectividad de FIV con SGP frente a FIV sin SGP en mujeres en tratamiento de reproducción asistida mediante fecundación in Vitro.

Abstract

Title: Economic evaluation of preimplantation genetic diagnosis (PGD) for screening

Author / s: Callejo Velasco, Daniel

Agency: UETS Community of Madrid

Contact Person: Paloma Arriola Bolado

Date: June 2013

Language: Spanish

Publication type: Economic evaluation of health technology

Pages: 76

References number: 47

Type of technology: Genetic diagnosis.

Keywords: Preimplantation diagnosis, preimplantation genetic screening, genetic diagnosis, cost-effectiveness, cost-benefit.

Objectives: To evaluate the efficiency of a strategy in vitro fertilization (IVF) with genetic screening preimplantacional (SGP), in women included in assisted reproduction programs, and indication of advanced maternal age, male factor, repeated implantation failure, repeated abortion, and good prognosis, compared against IVF without GSP strategy.

Methods: Systematic review of economic evaluations on preimplantation genetic screening. Model cost-effectiveness of IVF with GSP GSP versus IVF in women without assisted reproductive treatment by IVF.

Resumen en lenguaje no especializado

Antecedentes: Los problemas de fertilidad son frecuentes en nuestra sociedad. Por ello, un número importante de mujeres se someten todos los años a tratamientos de reproducción asistida con el objetivo de ser madres. Sin embargo, la tasa de éxito de estos ciclos de reproducción asistida es limitada. Entre las causas de esta falta de éxito se alude frecuentemente a las malformaciones genéticas. Si en los procedimientos de reproducción se pudieran seleccionar los embriones sin anomalías se elevaría la tasa de éxito. Esta es la racionalidad del Screening Genético Preimplantacional (SGP); escoger aquellos embriones con mayor posibilidad de lograr que las mujeres puedan ser madres. A la hora de realizar intervenciones sanitarias en un sistema público de salud hay que evaluar si merece la pena destinar recursos escasos a esas intervenciones, en función de los resultados de salud que se pretenden lograr.

Objetivos: Evaluar la eficiencia de una estrategia de fecundación in vitro (FIV) con screening genético preimplantacional (SGP), en mujeres en TRA, edad materna avanzada, factor masculino, fallo repetido de implantación, aborto repetitivo, y buen pronóstico, comparada frente a la estrategia de FIV sin SGP.

Metodología: Se ha realizado la revisión sistemática de la literatura para determinar si existen estudios previos que puedan dar respuesta a nuestro objetivo en el entorno sanitario español. Para ello se utilizaron las bases de datos en línea Medline, CEA Registry, CRD, Econlit y Google Académico. Además, se ha realizado un modelo de evaluación económica mediante un árbol de decisión, que permita estimar los costes y resultados de salud obtenidos por las estrategias evaluadas. Mediante análisis incremental se determinará la eficiencia de la estrategia FIV con SGP.

Resultados: La revisión bibliográfica sólo permitió identificar un estudio previo, realizado en EE.UU. Los resultados de ese estudio indicaban que el SGP obtenía peores resultados de eficacia en mujeres entre 38-40 años, por lo que no recomendaba su uso. Para mujeres mayores de 40 años los resultados de FIV con o sin SGP, podían considerarse equivalentes.

Nuestra evaluación económica de FIV con SGP mediante FISH, señala que es una estrategia dominada por FIV sin SGP, debido a que implica mayores costes sanitarios y logra que menos mujeres consigan el objetivo de ser madre. Estos resultados se obtienen cuando se considera todas las indicaciones para SGP de forma conjunta, y también cuando se consideran de manera

individual las indicaciones de buen pronóstico, edad materna avanzada y fallo repetido en la implantación. Los resultados se mostraron robustos en los diversos análisis de sensibilidad realizados. En el único escenario que la tecnología de SGP con FISH, tendría su oportunidad de mostrarse eficiente, es cuando consideramos que su verdadera eficacia es la que se presenta en los últimos ensayos clínicos aleatorios publicados.

Conclusiones: En el momento actual no existe evidencia, ni sobre la eficacia, ni sobre la eficiencia del SGP mediante FISH en mujeres sometidas a tratamiento de fertilidad para lograr el resultado de mayor tasa de nacidos vivos. Esto es así cuando se consideran todas las indicaciones de forma agrupada, como para las indicaciones de edad materna avanzada, fallo repetido en la implantación y mujeres con buen pronóstico. No se recomienda, por tanto, la extensión de su uso.

Introducción

La infertilidad se considera un problema de salud pública que afecta aproximadamente a una de cada seis parejas en los países occidentales(1). El desarrollo de los centros de fertilidad, así como el uso de las técnicas de reproducción asistida (TRA) aumenta en respuesta a un número cada vez mayor de parejas que buscan ayuda por problemas relacionados con la infertilidad(2).

Las causas genéticas tienen una considerable implicación en la infertilidad. Con las técnicas de fecundación in vitro (FIV) y reproducción asistida se podrían diagnosticar anomalías genéticas en embriones tempranos(1). El diagnóstico genético preimplantacional (DGP) consiste en identificar las características genéticas que se han heredado, bien a partir de uno o ambos padres, o bien adquiridas durante el desarrollo prenatal temprano. DGP implica el análisis cromosómico, o el análisis del ADN o del ARN en el material biológico que se origina de un embrión obtenido por técnicas de FIV antes de ser transferido al útero(3). Lo que hace posible seleccionar aquellos pre-embryones libres de carga genética asociada a determinadas enfermedades(4).

Al principio de los años 90, el DGP fue introducido como alternativa posible al diagnóstico genético prenatal (DP) para aquellos padres con riesgo de transmitir un defecto genético particularmente severo, evitando la decisión de interrumpir el embarazo(1). Los avances en la biología molecular y en las técnicas de FIV están permitiendo perfeccionar el DGP(5). En países como España, Francia, Reino Unido, Bélgica y Dinamarca la legislación establece la aplicación de esta técnica, para todas aquellas personas que presentan riesgo de transmitir a sus descendientes enfermedades graves de inicio precoz y no susceptibles de tratamiento curativo(6). Otros, como Italia, Alemania y Suiza no tienen autorizada la realización del DGP.

Dentro del diagnóstico genético preimplantacional se distinguen dos conceptos importantes:

- DGP (Preimplantational Genetic Diagnosis): Es el diagnóstico del genotipo del embrión respecto a la presencia o no del alelo causante de una enfermedad genética o de una alteración cromosómica presente en alguno de los progenitores.
- SGP (Preimplantational Genetic Screening): Es la selección de los embriones cromosómicamente normales de una cohorte en la que se sospecha que está elevada la proporción de embriones cromosómicamente anormales. No existe alteración cromosómica conocida de los progenitores.

Para entender los mecanismos implicados en el desarrollo de las enfermedades genéticas se exponen brevemente algunas consideraciones referentes a los conceptos de enfermedad y herencia:

Todas y cada una de las células que forman nuestro cuerpo llevan en su núcleo 46 cromosomas (23 del padre y 23 de la madre), de ellos 22 pares son idénticos en ambos sexos (autosomas) mientras que la mujer porta dos cromosomas X y el hombre un cromosoma X y un Y . Los cromosomas están constituidos por la molécula de ADN que contiene nuestra información genética repartida en más de 30.000 genes. Existen por tanto dos copias de cada gen que se encuentra en un autosoma, procediendo una de la madre y otra del padre. Para el caso de los genes ubicados en el cromosoma X, la mujer porta dos copias, mientras que el hombre sólo porta una copia. Se entiende por “enfermedad genética” cualquier trastorno que afecta a uno o más genes. Se clasifican en monogénicas, poligénicas o multifactoriales, cromosómicas y enfermedades mitocondriales.

Las enfermedades cromosómicas se clasifican en:

- Alteraciones en el número de cromosomas, también llamadas aneuploidías.
- Alteraciones en la estructura del cromosoma (traslocaciones, deleciones, inversiones, reestructuraciones complejas).

Según la Organización Mundial de la Salud, la aneuploidía es la condición de tener menos (monosomía) o más (polisomía) del número diploide normal de cromosomas. Las aneuploidías que afectan al feto, suceden en al menos el 5% de los embarazos, siendo las anomalías cromosómicas las más frecuentes en humanos y se estima que son responsables de un tercio de los abortos que ocurren(7;8). Esta situación es aún más acusada en procesos de reproducción mediante TRA. Se calcula que más del 50% de los embriones en la fase de división producidos in vitro son cromosómicamente anormales, incrementándose hasta el 80% en mujeres de más de 42 años(9). Aunque algunos de estos embriones anormales se detienen entre los días 3 y 5(10), la mayoría no lo hacen e incluso en la fase de blastocito más del 40% de los embriones son anormales, incrementando esa tasa en edad materna avanzada(8;11). La mayoría de anomalías cromosómicas detectadas en embriones en las fases de división y blastocito no son compatibles con la implantación y la vida, lo que afecta de forma negativa al éxito de las técnicas de reproducción asistida. De este modo, la hipótesis del cribado/screening genético preimplantacional sugiere que, seleccionando aquellos embriones cromosómicamente normales se incrementará la posibilidad de implantación y nacimiento, elevando la supervivencia a término y mejorando las tasas de éxito de las TRA.

El proceso, los profesionales implicados, las fases y las consideraciones que deben tenerse en cuenta a la hora de realizar DGP, pueden ser consultados en diversas fuentes(12).

Técnica de SGP

FISH (Fluorescent in Situ Hybridization): Se utiliza para diagnóstico del sexo en casos de enfermedades con patrón de herencia ligado al cromosoma X, cribado de aneuploidías (SGP-Preimplantation Genetic Screening) y para el estudio de desequilibrios cromosómicos procedentes de progenitores portadores de una anomalía cromosómica estructural. El análisis citogenético-molecular consiste en analizar el número de señales de FISH presentes en el núcleo del blastómero. En función del número de señales obtenidas se interpretará el sexo del embrión y si éste es equilibrado o desequilibrado para la anomalía objeto de estudio. La técnica de FISH consiste en unir, bajo condiciones controladas, una sonda marcada con un fluorocromo a su región específica conocida. El protocolo de FISH es común para todas las sondas a usar y requiere de una desnaturalización previa del ADN del blastómero, aunque cada una de las sondas tiene su protocolo específico de preparación. La combinación de distintas sondas para regiones diferentes requiere que estas estén marcadas con fluorocromos distintos (distinto color) para poder realizar la correcta interpretación de los resultados. Para poder analizar los resultados, el microscopio de fluorescencia ha de estar dotado igualmente de filtros con cobertura para distintas longitudes de onda. La selección del tipo y número de sondas a emplear requiere un conocimiento profundo del comportamiento de los distintos reordenamientos cromosómicos.

Array CGH (Comparative Genomic Hybridization): Es una técnica de análisis de ADN para detectar ganancia o pérdida de regiones cromosómicas en el genoma entero. Actualmente, la técnica de array CGH está sustituyendo a la técnica de FISH en SGP debido a su mayor capacidad analítica, la simplificación del método y la reducción de costes. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales para definir la estrategia más eficiente en el uso de este método aplicado al SGP.

Epidemiología

En España durante el año 2010 más de 25.000 mujeres fueron tratadas mediante FIV, con una tasa de éxito, en cuanto a nacimientos, apenas superior al 20% (13). En total se realizaron más de 30.000 ciclos de reproducción asistida, de los cuales aproximadamente 2.700 lo hicieron incluyendo DGP. La edad materna avanzada fue la indicación para realizar el DGP en más del 25% de las ocasiones.

Mediante la selección de embriones por medio del SGP, podría lograrse una mejora en la tasa de éxito de la FIV. Las indicaciones para realizar SGP(14) incluyen:

- Edad materna avanzada
- Fallo repetido en la implantación
- Aborto recurrente
- Factor masculino severo
- Buen pronóstico

Entre los aspectos señalados que requieren más investigación, respecto al SGP, se encuentra la eficiencia de la tecnología(15).

Se propone la realización de una evaluación económica de la estrategia de FIV con SGP en las indicaciones previamente señaladas, comparada frente a la estrategia de realizar FIV sin SGP. Esta evaluación aportará información sobre los recursos económicos necesarios para desarrollar esta estrategia y los resultados de salud logrados. Por lo tanto, permitirá esclarecer si los resultados logrados aportan un valor que compensa los recursos invertidos. Siempre con la intención de aportar elementos de información que ayuden a la hora de la toma de decisiones en el ámbito del Sistema Público de Salud.

Objetivos

Objetivo principal

Evaluar la eficiencia de una estrategia de FIV con SGP, en mujeres en TRA y con indicación de edad materna avanzada, factor masculino, fallo repetido de implantación, aborto repetitivo, y buen pronóstico; comparada frente a la estrategia de FIV sin SGP. El resultado de la intervención se medirá en coste económico por cada mujer adicional que logre dar a luz un niño sano.

Objetivos secundarios

Para lograr el objetivo principal se plantean los siguientes objetivos secundarios:

- Realizar una revisión sistemática de evaluaciones económicas disponibles en la literatura, que den respuesta al objetivo principal.
- Desarrollar una evaluación económica propia, si con la revisión propuesta en el apartado anterior no se logra el objetivo principal.

Revisión sistemática de evaluaciones económicas de SGP

Métodos

Para dar respuesta al objetivo principal, se comienza realizando una búsqueda de evaluaciones económicas previas, por si hubiera alguna que se considerará relevante y aplicable en nuestro sistema sanitario, o bien que pudieran servir de orientación y base para el desarrollo de una evaluación económica propia.

Bases de datos consultadas

Se realizó una búsqueda de evaluaciones económicas completas, referidas al screening genético preimplantacional en las siguientes bases de datos electrónicas:

- Medline, a través de Pubmed,
- “Centre for Reviews and Dissemination” (CRD), de la Universidad de York,
- “CEA Registry” del Centro para la Evaluación del Valor y el Riesgo en Salud (CEVR),
- Econlit, de la Asociación Americana de Economía
- Google Académico

La búsqueda se completó mediante la búsqueda de referencias en los artículos seleccionados y la exploración electrónica en las revistas españolas:

- Revista española de Economía de la Salud (ReES)
- Gaceta Sanitaria
- PharmacoEconomics Spanish Research Articles

Estrategia de búsqueda

Las búsquedas se ejecutaron durante la segunda semana de abril. En las estrategias de búsqueda se combinaron los términos libres: “preimplantation genetic screening”, “genetic screening”, “IFV”, “aneuploidy”, “cost-effectiveness”, “cost-utility” y “cost-benefit”

Criterios de inclusión / exclusión

Los criterios de inclusión fueron:

- Estudios que realizaran la comparación de alguna técnica de SGP, frente a la alternativa de no realizar el screening genético, para elegir los embriones a implantar en procedimientos de reproducción asistida.
- Estudios que incluyeran en su análisis tanto resultados de efectividad, como de costes de las alternativas evaluadas.

No se tuvieron en cuenta restricciones de idioma a la hora de plantear las estrategias de búsqueda.

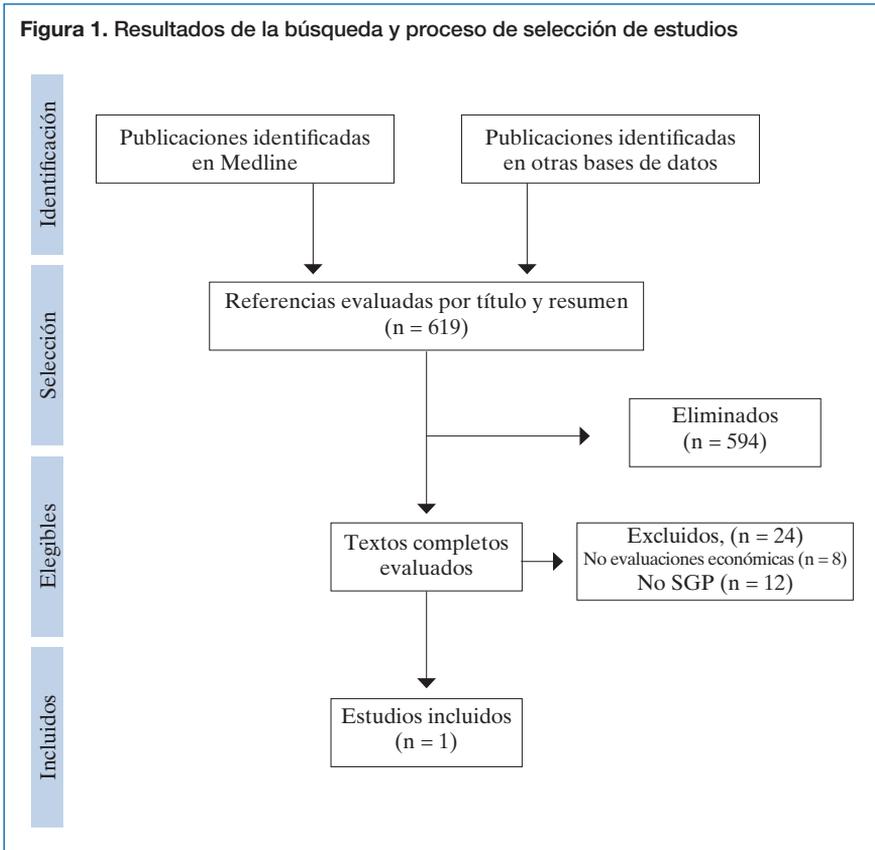
Los estudios que no cumplían los criterios de inclusión, pero se consideró que podían aportar información relevante para el desarrollo de la evaluación económica, también fueron recuperados.

Evaluación de la calidad de los estudios

Para evaluar la calidad de los estudios incluidos se utilizó el listado de verificación de Drummond et al.(16), que puede ser consultado en el Anexo 1.

Resultados

La búsqueda permitió recuperar un total de 619 referencias, que fueron sometidas a un proceso de selección de fases sucesivas, como puede verse en la Figura 1.



Finalmente sólo un estudio cumplió los criterios de inclusión, y por lo tanto fue incluido en la revisión. Los motivos para la exclusión de los ítems revisados a texto completo se pueden encontrar en el Anexo 2.

Características y resultados de los estudios incluidos

La evaluación económica incluida(17), es un estudio realizado en EE.UU., para la indicación mujeres de edad avanzada > 38 años, con el objetivo de establecer el coste por nacimiento sano en pacientes sometidas a tratamiento de FIV con y sin SGP. El análisis se realiza por grupos de edad, teniendo en cuenta dos subgrupos: mujeres de 38-40 años y mujeres mayores de 40 años.

Los datos de efectividad de la FIV sin SGP, son obtenidos a partir de un informe del Centro para el Control de la Enfermedad (CDC), sobre las tasas de éxito en clínicas de fertilidad de EE.UU. Se señala que la eficacia del SGP se obtuvo del que hasta la fecha era el único ensayo clínico aleatorio prospectivo publicado(18).

En la evaluación utilizan una perspectiva social, incluyendo los costes indirectos de la productividad laboral perdida por los tratamientos de las mujeres. Los costes están expresados en dólares EE.UU. de 2006. Para la evaluación elaboran un árbol de decisión que permita tener en consideración, tanto la posible evolución clínica de las mujeres, como los costes en que van incurriendo. Para evaluar la fortaleza de los resultados obtenidos, realizan análisis de sensibilidad univariante y probabilístico.

Los resultados del caso base de la evaluación pueden consultarse en la siguiente tabla:

Tabla 1. -Resultados del caso base de la evaluación económica de Mersereau et al.

| | Tasa de nacimientos (%) | Costes de tratamiento (\$) | Coste por nacido vivo (\$) |
|-------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Edad 38-40 | | | |
| FIV | 37,8% | 25.700 | 68.026 |
| FIV SGP | 21,7% | 25.700 | 118.713 |
| Edad 41-42 | | | |
| FIV | 20,7% | 25.200 | 122.000 |
| FIV SGP | 21,7% | 25.700 | 118.713 |

En mujeres entre 38-40 años, el parámetro que en el análisis de sensibilidad modificaría los resultados sensiblemente, sería la eficacia de la estrategia

de SGP. Si aumentara la probabilidad de embarazo, por encima de 36,6%, el cribado genético preimplantacional se convertiría en la mejor estrategia.

Las conclusiones de los autores fueron que para el grupo de mujeres entre 38 y 40 años la FIV sola es la estrategia preferida, mientras que para el grupo de mujeres entre 41-42 años ambas estrategias son equivalentes en cuanto a costes y eficacia.

En la discusión también proponen la realización de ensayos clínicos adicionales que permitan establecer la eficacia de la técnica.

Evaluación crítica de los estudios incluidos

En términos generales se trata de una evaluación económica(17) que cumple todos los requisitos de calidad del listado de verificación utilizado(16), tiene una pregunta bien definida, describe las alternativas estudiadas, incluye los costes y resultados de salud relevantes, realiza análisis de sensibilidad, discute las limitaciones del estudio. Sin embargo, hay dos aspectos que consideramos merece la pena destacar y que podrían limitar la validez de los resultados:

1. Aunque las fuentes de datos de eficacia de las alternativas comparadas parecen adecuadas, la eficacia del SGP obtenida de un ensayo clínico aleatorio y eficacia de la FIV sin SGP, obtenida de un registro de clínicas de fertilidad. La incorporación al modelo no se realiza forma adecuada. Se incorporan las tasas de eficacia de ambas alternativas del estudio de manera directa, no de forma comparativa (usando riesgos relativos, diferencias de riesgos, Hazard ratios, diferencias de medias). Por tanto, en la medida que la población y los protocolos de actuación y control del registro y del ensayo clínico sean diferentes, los resultados podrían estar sesgados. Está realizando la comparación directa de 199 mujeres incluidas en la rama de SGP del ensayo clínico, frente a más de 25.000 incluidas en el registro.
2. No presenta los resultados en forma de análisis incremental ($C_{SGP} - C_{NoSGP}$) / $(Ef_{SGP} - Ef_{NoSGP})$; aunque con los resultados presentados se podrían realizar los cálculos que permitieran estimar la razón coste-efectividad incremental (RCEI).

Además de estas limitaciones, los datos utilizados en la evaluación descrita, son fundamentalmente de EE.UU., que es un sistema sanitario bastante diferente del español, por lo que transferir sus resultados es discutible.

Por todo ello, se considera necesario realizar una evaluación económica, como la señalada en el objetivo secundario segundo, que permita dar respuesta al objetivo principal del informe.

Evaluación económica

Métodos

Se plantea la realización de una evaluación económica, mediante un análisis coste-efectividad, que permita comparar la realización de FIV con o sin SGP, para la elección de embriones sin aneuploidías que tengan más posibilidades de finalizar en el nacimiento de un niño sano en mujeres sometidas a TRA.

Se utilizará una perspectiva de sistema público de salud. Por lo tanto, sólo se considerarán los costes producidos dentro del sistema sanitario; no se tendrán en cuenta costes indirectos.

Se desarrolla una evaluación económica completa adaptada al sistema sanitario español, realizada desde la perspectiva del financiador de servicios sanitarios. Se realizará un análisis incremental(19;20), tal como se indica en la expresión siguiente:

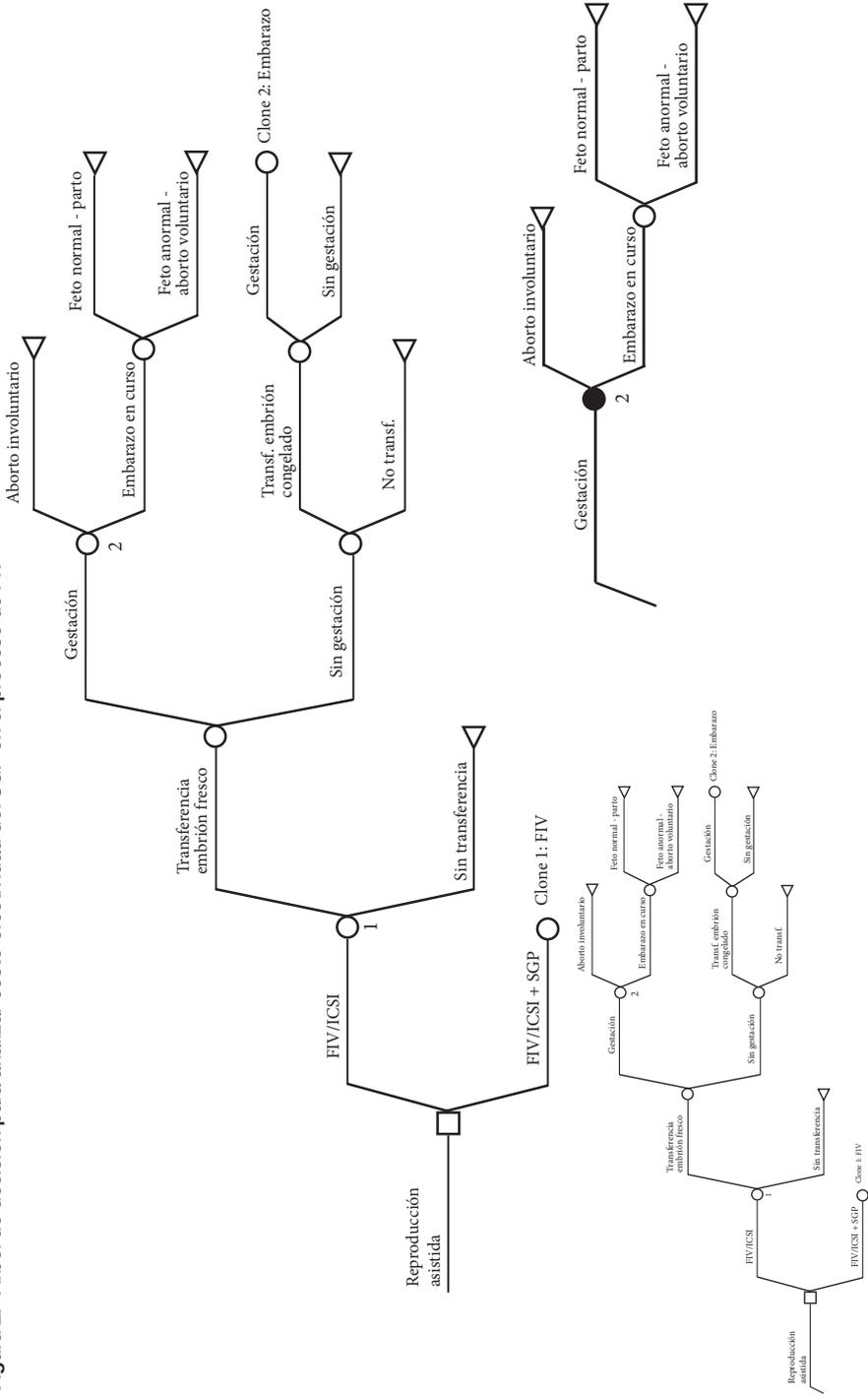
$$RCEI = \frac{C_{FIV+SGP} - C_{FIV}}{Ef_{FIV+SGP} - Ef_{FIV}};$$

donde: RCEI.- razón coste-efectividad incremental
C.- coste
Ef.- efectividad

Modelo

La evaluación se realiza mediante modelo que incorpora los mejores datos de eficacia y costes de las alternativas comparadas. Se elaboró un árbol de decisión con la intención de reflejar la posible evolución clínica de mujeres sometidas a proceso de FIV para tener descendencia. El modelo incorpora a mujeres sometidas a ciclos de FIV, con o sin SGP. El ciclo de FIV puede dar lugar a transferencia de embrión o no, esas transferencias pueden a su vez producir gestación o no, si no se produce la gestación existe la posibilidad de transferir un embrión congelado si está disponible, que a su vez puede lograr gestación. Cuando se produce la gestación, esta puede terminar en un aborto involuntario (embarazo ectópico, heterotópico o aborto). Si el embarazo sigue adelante, se realiza diagnóstico prenatal para la detección de anomalías, que pueden dar lugar a un aborto voluntario. Finalmente se producirá el nacimiento de bebés (recién nacidos) en aquellos embarazos que llegan a término.

Figura 2.- Árbol de decisión para analizar coste-efectividad del SGP en el proceso de FIV



El modelo se ha elaborado en Microsoft® Excel 2003.

Efectividad

La medida de efectividad utilizada ha sido el número de mujeres que dan a luz un niño tras el proceso de reproducción asistida. Esta medida es la recomendada en el Libro Blanco “La infertilidad en España: situación actual y perspectivas”(21), además del utilizado en otras evaluaciones económicas de intervenciones prenatales(22;23) y en la única evaluación previa(17).

Los datos de eficacia de la alternativa sin SGP fueron calculados a partir del informe “Registro de la Sociedad Española de Fertilidad: Técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI). Año 2.010”(13), por considerar la fuente de datos más relevante dentro de nuestro sistema sanitario. Esta información se completó, cuando fue necesario, con la disponible en la “Estadística de Reproducción Humana Asistida en Cataluña, 2010” del Registro FIVCAT(24).

De forma resumida el Registro de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), según informa en su publicación, está compuesto por una población en estudio constituida por clínicas españolas que desarrollan técnicas de reproducción asistida, bien IA y/o FIV/ICSI. Se trata de un registro con datos agregados de pacientes por clínicas, tanto públicas como privadas. La inclusión de los centros es voluntaria, por lo que el número de participantes depende de la disposición a participar de dichas clínicas. En el año 2010 el número de participantes en FIV/ICSI fue 103 centros (64,4% de los centros registrados por el MSPSI).

Los datos incluidos en dicho informe fueron tratados con el objetivo de calcular las probabilidades requeridas en cada nodo probabilístico del árbol de decisión descrito previamente, tablas 2, 3, 4 y 5.

Para la alternativa que incluye el SGP, se ha buscado incorporar los datos de eficacia con el grado mayor de evidencia, que suele considerarse el meta-análisis de ensayos clínicos aleatorios(25;26). Se han encontrado varias revisiones sistemáticas sobre el SGP(12;14;15;27), la revisión sistemática más reciente(14) está publicada en el año 2011. Se considera que esta revisión es de calidad, e incluye la información necesaria para adaptar los datos a las necesidades del modelo. En dicha revisión fueron incluidos 9 ensayos clínicos aleatorios(18;28-35), además se hacía referencia a que existían otros 3 que en ese momento estaban reclutando pacientes. Se buscó, mediante el identificador de esos estudios (NCT00646893; NCT00795795; NCT00547781), en el registro www.clinicaltrials.gov y en Medline, para comprobar si habían publicado resultados. El primero de esos estudios (NCT00646893) había suspendido el reclutamiento de pacientes por falta de financiación. Los resultados de los otros dos ECA habían sido publicados de forma conjunta(36).

Con la información disponible en el citado meta-análisis y la recuperada de los dos nuevos ensayos clínicos, se obtuvieron los estimadores necesarios para incorporar al modelo de evaluación económica. Para ello se utilizó la técnica de síntesis cuantitativa de meta-análisis, según se describe a continuación. En primer lugar se estudia la posible heterogeneidad de los estudios tanto clínica como estadística. Sólo se procede a realizar un meta-análisis cuando se considera que la heterogeneidad clínica entre los estudios es baja. Se considera heterogeneidad estadística elevada cuando el estadístico I² es mayor o igual al 50% y baja cuando es menor del 50%. Se utilizó el método de efectos fijos (EF) cuando la heterogeneidad estadística era baja, y el método de efectos aleatorios (EA) cuando la heterogeneidad estadística era elevada. Para facilitar la interpretación de la magnitud del resultado, así como para incluir en el modelo de evaluación económica, se calculó el riesgo relativo (RR) de las variables dicotómicas en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Estos riesgos relativos calculados para la alternativa de SGP frente a FIV sin SGP, se aplican a las probabilidades obtenidas a partir del Registro SEF, forzando a que el producto: probabilidad x riesgo relativo, se mantenga dentro del rango de valores posibles para una probabilidad (entre 0 y 1).

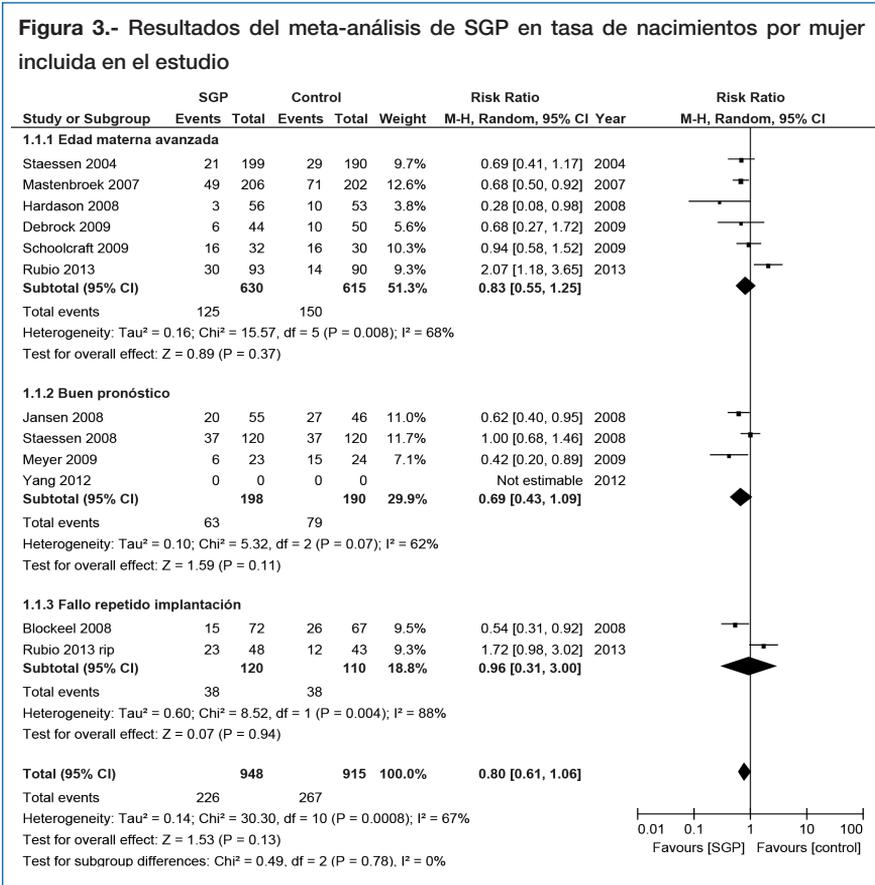
Para la realización de los meta-análisis y la representación gráfica de los mismos se emplea la aplicación informática Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.

Las figuras de diagrama de bosque calculados en el meta-análisis realizado pueden consultarse en el Anexo 3.

Interpretación de la información relativa a la eficacia de la técnica de SGP:

- En primer lugar hay que destacar que todos los ensayos clínicos incluidos en la revisión de Mastenbroek et al(14) utilizan, como técnica para realizar el SGP, la técnica de hibridación in situ fluorescente (FISH).
- Se señalan cinco indicaciones para realizar SGP: edad avanzada, aborto recurrente, fallo repetido en la implantación, factor masculino grave y pacientes con buen pronóstico. Sin embargo, los estudios incluidos estaban realizados tan solo para las indicaciones de edad avanzada, fallo repetido en la implantación y mujeres con buen pronóstico. Los dos ECAs adicionales uno era para la indicación de edad avanzada y el otro para fallo repetido en la implantación.
- Como puede comprobarse en la figura 3, la eficacia del SGP, no es superior a la alternativa de no hacer cribado, ni incluyendo los resultados de todos los estudios, ni en ningún subgrupo de pacientes

y sólo los resultados de los 2 recientes ECA(36) son favorables a la técnica de SGP.



Las implicaciones de estas consideraciones sobre la presente evaluación económica son las siguientes:

- La evaluación económica considerará la técnica FISH como posibilidad para realizar SGP.
- Se realizará un análisis conjunto, evaluando el SGP como alternativa a realizar la FIV sin screening en todas las mujeres sometidas a ciclos de FIV. De manera adicional, se estudiará la eficiencia de la técnica en los subgrupos de edad avanzada, fallo repetido en la implantación y buen pronóstico, que cuentan con ECA que lo evalúan.

- Además de los análisis de caso base, referidos en el apartado anterior, se realizará como parte del análisis de sensibilidad para los grupos de edad avanzada y fallo repetido de la implantación, el estudio coste-efectividad considerando sólo la eficacia de los ECA favorables al SGP. De esta forma, permitirá evaluar la eficiencia de la técnica, si la evolución de la técnica y la experiencia de los profesionales ha llevado a mejorar los resultados con el tiempo. Esta evolución es la que ha permitido mejorar la eficacia, de forma que los últimos ECA son los que obtienen mejores resultados.
- Como en el Registro de la SEF no se presentan los resultados de acuerdo a las indicaciones descritas, se han realizado las siguientes asunciones de cara a seleccionar la información del registro que sirva como efectividad en la alternativa de FIV sin SGP:
 - En la indicación de edad materna avanzada, se han usado los datos del registro de la SEF referidos a mujeres mayores de 40 años.
 - En la indicación de mujeres con buen pronóstico, se han utilizado los datos de aquellas pacientes menores de 35 años.
 - En la indicación de fallo repetido de implantación, se ha asumido que la efectividad es la del grupo de edad entre 35 y 40 años.

Tabla 2.- Valores de efectividad y eficacia incluidos en el modelo para el caso base incluyendo todos las indicaciones de SGP

| Pobl. General | Variable | Valor | Fuente | Límite inferior | Límite superior | Distrib. |
|----------------|--------------------------|--------|-----------|-----------------|-----------------|----------|
| Probabilidades | Transferencia fresca | 76,19% | RegSEF | 75,45% | 76,38% | Beta |
| | Gestación fresca | 38,31% | RegSEF | 37,84% | 39,06% | Beta |
| | Aborto involuntario | 22,73% | RegSEF | 21,81% | 23,67% | Beta |
| | Nacido vivo | 71,87% | RegSEF | 70,86% | 72,86% | Beta |
| | Parto múltiple | 24,03% | RegSEF | 22,93% | 25,17% | Beta |
| | Transferencia congelada | 30,56% | RegSEF | 30,04% | 31,08% | Beta |
| | Gestación congelada | 15,45% | RegSEF | 14,70% | 16,22% | Beta |
| | Aborto voluntario | 2,33% | RegFIVCAT | 1,91% | 2,84% | Beta |
| | Bajo peso Parto único | 10,33% | RegFIVCAT | 9,33% | 11,43% | Beta |
| | Bajo peso Parto múltiple | 59,99% | RegFIVCAT | 57,69% | 62,24% | Beta |

| Pobl. General | Variable | Valor | Fuente | Límite inferior | Límite superior | Distrib. |
|-------------------|-------------------------|-------|---------------|-----------------|-----------------|-----------|
| Riesgos relativos | Transferencia fresca | 0,910 | Meta-análisis | 0,86 | 0,98 | Lognormal |
| | Gestación fresca | 0,950 | Meta-análisis | 0,79 | 1,13 | Lognormal |
| | Aborto involuntario | 1,300 | Meta-análisis | 1,02 | 1,65 | Lognormal |
| | Transferencia congelada | 0,780 | Meta-análisis | 0,44 | 1,39 | Lognormal |
| | Gestación congelada | 0,600 | Meta-análisis | 0,18 | 1,95 | Lognormal |
| | Parto múltiple | 0,880 | Meta-análisis | 0,57 | 1,36 | Lognormal |
| | Aborto voluntario | 0,710 | Meta-análisis | 0,07 | 7,64 | Lognormal |

Tabla 3.- Valores de efectividad y eficacia incluidos en el modelo para el caso base para la indicación para SGP de mujeres con buen pronóstico.

| Buen pronóstico | Variable | Valor | Fuente | Límite inferior | Límite superior | Distribución |
|------------------|-------------------------|--------|---------------|-----------------|-----------------|--------------|
| Probabilidades | Transferencia fresca | 84,17% | RegSEF < 35 | | | Beta |
| | Gestación fresca | 44,39% | RegSEF < 35 | | | Beta |
| | Aborto involuntario | 22,11% | RegSEF < 35 | | | Beta |
| | Transferencia congelada | 37,43% | RegSEF < 35 | | | Beta |
| Riesgo relativos | Transferencia fresca | 0,980 | Meta-análisis | 0,94 | 1,03 | Lognormal |
| | Gestación fresca | 0,850 | Meta-análisis | 0,70 | 1,03 | Lognormal |
| | Aborto involuntario | 1,360 | Meta-análisis | 0,77 | 2,40 | Lognormal |
| | Transferencia congelada | 0,780 | Meta-análisis | 0,44 | 1,39 | Lognormal |
| | Gestación congelada | 0,600 | Meta-análisis | 0,18 | 1,95 | Lognormal |
| | Parto múltiple | 0,500 | Meta-análisis | 0,05 | 5,28 | Lognormal |

Tabla 4.- Valores de efectividad y eficacia incluidos en el modelo para el caso base para la indicación para SGP de fallo repetido en la implantación.

| implantación | Variable | Valor | Fuente | Límite inferior | Límite superior | Distribución |
|------------------|-------------------------|--------|---------------|-----------------|-----------------|--------------|
| Probabilidades | Transferencia fresca | 79,84% | RegSEF 35-39 | | | Beta |
| | Gestación fresca | 36,15% | RegSEF 35-39 | | | Beta |
| | Aborto involuntario | 30,02% | RegSEF 35-39 | | | Beta |
| | Transferencia congelada | 28,22% | RegSEF 35-39 | | | Beta |
| Riesgo relativos | Transferencia fresca | 0,930 | Meta-análisis | 0,71 | 1,22 | Lognormal |
| | Gestación fresca | 1,140 | Meta-análisis | 0,73 | 1,77 | Lognormal |
| | Aborto involuntario | 2,350 | Meta-análisis | 1,00 | 5,55 | Lognormal |
| | Transferencia congelada | 0,780 | Meta-análisis | 0,44 | 1,39 | Lognormal |
| | Gestación congelada | 0,600 | Meta-análisis | 0,18 | 1,95 | Lognormal |
| | Parto múltiple | 0,520 | Meta-análisis | 0,12 | 2,20 | Lognormal |

Tabla 5.- Valores de efectividad y eficacia incluidos en el modelo para el caso base para la indicación para SGP de edad avanzada.

| Edad avanzada | Variable | Valor | Fuente | Límite inferior | Límite superior | Distribución |
|------------------|-------------------------|--------|---------------|-----------------|-----------------|--------------|
| Probabilidades | Transferencia fresca | 72,82% | RegSEF >=40 | | | Beta |
| | Gestación fresca | 24,01% | RegSEF >=40 | | | Beta |
| | Aborto involuntario | 47,33% | RegSEF >=40 | | | Beta |
| | Transferencia congelada | 19,27% | RegSEF >=40 | | | Beta |
| Riesgo relativos | Transferencia fresca | 0,880 | Meta-análisis | 0,80 | 0,97 | Lognormal |
| | Gestación fresca | 0,970 | Meta-análisis | 0,71 | 1,31 | Lognormal |
| | Aborto involuntario | 1,180 | Meta-análisis | 0,90 | 1,55 | Lognormal |
| | Transferencia congelada | 0,780 | Meta-análisis | 0,44 | 1,39 | Lognormal |
| | Gestación congelada | 0,600 | Meta-análisis | 0,18 | 1,95 | Lognormal |
| | Parto múltiple | 1,100 | Meta-análisis | 0,66 | 1,83 | Lognormal |

Cuando para alguna de las indicaciones no estaba disponible información en cualquiera de las variables incluidas en el modelo, se utilizaba el valor de esa variable en el caso que incluye todas las indicaciones de SGP.

Datos de costes

Como se señaló previamente, la perspectiva adoptada para la evaluación económica fue la del financiador del sistema de salud. Por ello, sólo se han tenido en cuenta costes sanitarios.

Los costes están expresados en euros constantes del año 2012, por ello cuando se disponía del coste de un procedimiento no referido a ese año, se procedió a su actualización mediante la tasa general del Índice de Precios al Consumo (IPC general, <http://www.ine.es/varipc/index.do>)

Se ha tratado que la información relativa a los costes de los distintos procesos y procedimientos que van sucediendo en el modelo, fuera tanto lo más representativa para el Sistema Público de Salud Español como uniforme en cuanto a su medida. Por ello, se ha dado preferencia a la utilización de valores nacionales si estaban disponibles, y procedentes de una única fuente de forma que se garantizara el mismo procedimiento de valoración. Siguiendo estos principios, se han utilizado dos fuentes principales para obtener los distintos costes que se utilizaron en el modelo. Por un lado, toda la información relativa al procedimiento de FIV, al no encontrarla en una fuente nacional, fue obtenida del Diario Oficial de Castilla la Mancha (DOCM)(37). Por otra parte, todos los procedimientos que requerían ingreso hospitalario fueron obtenidos de los Grupos Relacionados de Diagnóstico (GRD), publicados por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (<http://estadistico.msc.es/PEMSC25/>).

Cuando para un procedimiento existe más de un posible valor de coste, se calcula el coste medio ponderado, bien por la tasa de utilización u ocurrencia manifestada en el registro SEF, o bien por el número de episodios ocurridos en el año del que se han obtenido los costes de los GRD.

En la tabla siguiente pueden consultarse los valores utilizados en el modelo:

Tabla 6.- Datos de costes incluidos en el modelo y tasas de actualización por IPC general utilizadas

| Concepto | Valor actualizado | Fuente | Valor original |
|--|-------------------|------------------|----------------|
| SGP aneuploidias | 1.473,48 € | DOCM 2010 | 1399,32 |
| SGP alteraciones estructurales | 1.586,83 € | DOCM 2010 | 1506,96 |
| FIV clásica | 2.946,97 € | DOCM 2010 | 2798,64 |
| ICSI | 3.173,66 € | DOCM 2010 | 3013,92 |
| FIV+ICSI | 3.149,55 € | Ajuste regSEF | 2991,03 |
| Transferencia embrión congelado | 1.020,10 € | DOCM 2010 | 968,76 |
| Amniocentesis | 229,19 € | DOCM 2012 | 229,19 |
| Embarazo ectópico | 2.446,80 € | GRD 378 2011 | 2398,82 |
| Aborto | 1.493,41 € | GRD 380,381 2011 | 1464,12 |
| Cesárea | 3.867,10 € | GRD 370,371 2011 | 3791,27 |
| Parto vaginal | 2.169,84 € | GRD 372,373 2011 | 2127,29 |
| Recién nacido < 2500 g | 5.648,80 € | GRD 615-621 | 5538,04 |
| Recién nacido > 2500 g | 3.300,36 € | GRD 622-630 | 3235,65 |
| Aborto involuntario (embarazo ectópico + aborto) | 1.580,87 € | ajuste regSEF | 1549,87 |
| Parto (cesárea + vaginal) | 3.186,51 € | ajuste regFIVCAT | 3124,03 |
| Tasa de actualización | | | |
| IPC ene2010-ene2012 | 1,053 | INE | |
| IPC ene2011-ene2012 | 1,020 | INE | |

Siguiendo el diagrama de la figura 2, todas las mujeres incluidas en la evaluación comenzarían con un ciclo de FIV. Al coste de este ciclo, en la alternativa que implica la realización de SGP, habría que añadir este coste, también en todas las mujeres. A partir de este estado, dependiendo de la evolución por el árbol, se generarán unos costes u otros. Así, aquellas mujeres que tras la gestación sufren un aborto involuntario, añadirán un coste que es la media del coste de los correspondientes GRD, ponderada por el número de embarazos ectópicos y heterotópicos y el número de abortos, descritos en el registro de la SEF, de 2010. Aquellas mujeres en las que el embarazo sigue adelante serán sometidas a diagnóstico prenatal, por medio de amniocentesis, para detectar malformaciones. Aquellas en que esté pre-

sente dicha malformación se someterán a un aborto voluntario. Finalmente, en los embarazos que lleguen a término se generarán los costes del parto vaginal o mediante cesárea (en función de los números indicados en el registro FIVCAT 2010), y de los neonatos en función del peso al nacer, que tiene en cuenta la multiplicidad y las cifras del registro FIVCAT 2010, nuevamente.

Análisis de sensibilidad

Para evaluar la incertidumbre asociada con los parámetros del modelo y los verdaderos resultados de la técnica de SGP, se han realizado diversos análisis de sensibilidad.

Después de haber obtenido resultados para el caso base, se comprobó si eran robustos mediante análisis de sensibilidad. Se realizó análisis de sensibilidad univariante y multivariante para estudiar la influencia sobre el resultado final de la evaluación económica de los valores utilizados para cada parámetro de forma individual. Se comprueban los cambios en el resultado de la evaluación económica, cuando los valores de cada parámetro se mueven dentro de un margen razonable(38;39). Se consideró margen razonable el intervalo de confianza (IC) al 95% cuando estaba disponible o se podía calcular a partir de la información disponible. Este es el caso de probabilidades y riesgos relativos. Las primeras, debido al estrecho intervalo de confianza estimado, por el elevado número de pacientes incluidos en el registro SEF, sólo se evaluarán en el análisis de la población general. Los IC al 95% de los riesgos relativos, si se sometieron a análisis de sensibilidad univariante en cada modelo elaborado para cada indicación de SGP. En las tablas 2, 3, 4 y 5, pueden consultarse los límites inferior y superior de los IC evaluados en el análisis de sensibilidad univariante.

En el caso de los costes que fueron obtenidos de publicaciones oficiales, se ha considerado un rango de variación del 20%, para evaluar su influencia sobre el resultado.

Los resultados del análisis de sensibilidad univariante, son importantes para determinar qué variables son las que más influencia ejercen sobre el resultado final de la evaluación económica y, por tanto, es conveniente determinar con más precisión o intentar mejorar.

También se elaboró un análisis de sensibilidad probabilístico, mediante simulaciones de Monte-Carlo(39), para evaluar la incertidumbre en todos los parámetros en un único análisis. Cada uno de los parámetros se ajusta a una distribución de probabilidad, en función del tipo de parámetro de que se trate. De este modo las probabilidades se ajustaron a distribución beta, los riesgos relativos a distribución lognormal y los costes a una distribución gamma. El resultado de este análisis de sensibilidad probabilístico se pre-

sentó de forma gráfica mediante los planos coste-efectividad incremental, en los que cada punto representa el resultado de una simulación. Cada una de estas simulaciones representa el resultado de la variación conjunta, en todos los parámetros incluidos en el modelo, de acuerdo a las distribuciones señaladas. También se han elaborado curvas de aceptabilidad (CEAC), en los casos en que los resultados de la mayoría de las simulaciones impliquen que una de las estrategias es más eficaz y tiene mayor coste que la otra. La CEAC indica la probabilidad de una intervención de presentar una relación coste efectividad favorable, en función del valor asignado al nacimiento de un bebe sano adicional. En todos los análisis de sensibilidad probabilísticos se ejecutaron 1.000 simulaciones de Montecarlo.

Además, como se ha descrito previamente, se realizaron dos análisis de escenario, asumiendo que los datos publicados del último ECA(36), sean los correctos en el momento actual de desarrollo de la técnica. Cada uno de ellos exploró la fiabilidad de sus resultados, mediante análisis de sensibilidad univariante y probabilístico.

Resultados

Los resultados, como era de esperar con los datos de eficacia utilizados, son desfavorables a la alternativa de SGP. En los cuatro análisis de caso base descritos, la estrategia de FIV sin SGP, domina a la alternativa de FIV y SGP; es decir, es más eficaz en cuanto a nacimientos logrados por la mujeres sometidas a reproducción asistida, y además los costes son inferiores.

Los resultados se muestran robustos en todos los análisis de sensibilidad realizados. A continuación se presentan los resultados por indicaciones de SGP y los análisis de escenario descritos.

Análisis considerando todas las indicaciones de SGP

Cuando se consideran todas las indicaciones para SGP de forma conjunta, el resultado obtenido con la alternativa del SGP es de un 5,5% menos en la tasa de mujeres que logran el objetivo de dar a luz un bebe sano, ver tabla 7. Esto, unido a un coste superior de la estrategia de SGP, implica que la realización de FIV + SGP está dominada por la alternativa de realizar FIV sin SGP.

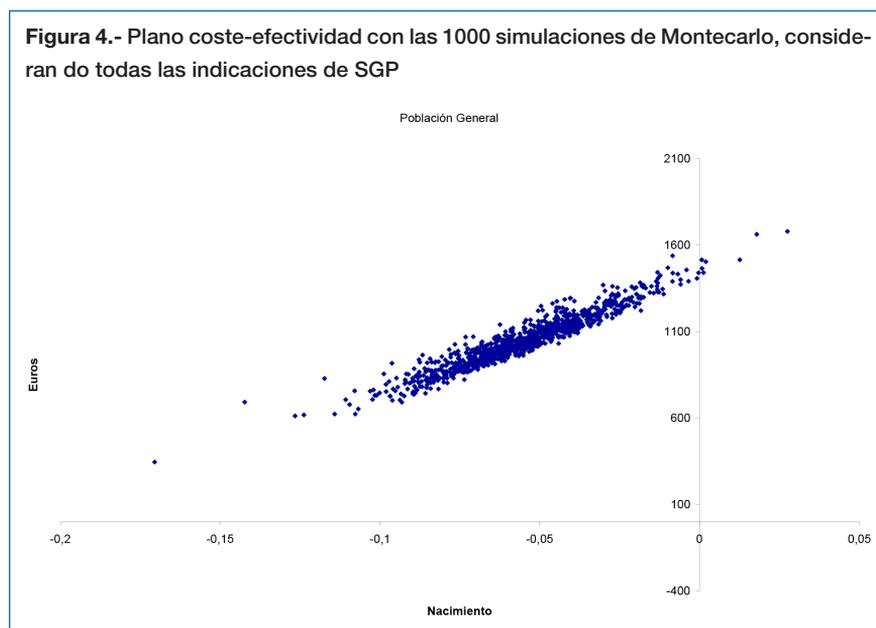
Tabla 7. -Resultados del caso base de SGP considerando todas las indicaciones

| | Nacidos vivos | Δ Efectividad | Costes | Δ Coste | Coste/efecti- vidad |
|--------------|---------------|----------------------|------------|----------------|------------------------|
| FIV/ICSI | 23,70% | | 5.134,48 € | | |
| FIV/ICSI+SGP | 18,16% | -5,54% | 6.166,30 € | 1.031,82 € | Dominada |

En el análisis de sensibilidad univariante, ninguna de las variables logra cambiar estos resultados. En todos los casos, la estrategia FIV + SGP implica menor efectividad y mayores costes que la estrategias sin FIV. Las variables que más influyen en la eficacia de la alternativa de SGP, son los riesgos relativos de gestación de embrión fresco y transferencia de embrión fresco. Pero incluso, cuando ambas variables se sitúan en el valor más favorable al SGP, no logran que ésta mejore la eficacia de no realizar el cribado.

En el análisis de sensibilidad probabilístico, como puede verse en la figura 4, la mayoría de las simulaciones se sitúan en el cuadrante del plano coste-efectividad que representa que la técnica evaluada (SGP) tiene eficacia inferior al control (sin SGP) y además supone un coste superior para el Sistema de Salud. Por esta razón no se elabora curva de aceptabilidad.

Figura 4.- Plano coste-efectividad con las 1000 simulaciones de Montecarlo, considerando todas las indicaciones de SGP



Indicación mujeres con buen pronóstico

La eficacia de ambas alternativas es superior, como cabía esperar, en la indicación de mujeres de buen pronóstico que cuando se consideran todas las indicaciones.

Los resultados son similares a los descritos en el caso anterior. Como puede observarse en la tabla 8, la estrategia FIV + SGP es dominada por FIV sin SGP.

Esto se desprende de una eficacia para lograr que la mujer tenga un hijo sano, un 8,12% inferior y un coste superior en más de 800 €, siempre comparado con realizar la FIV sin SGP

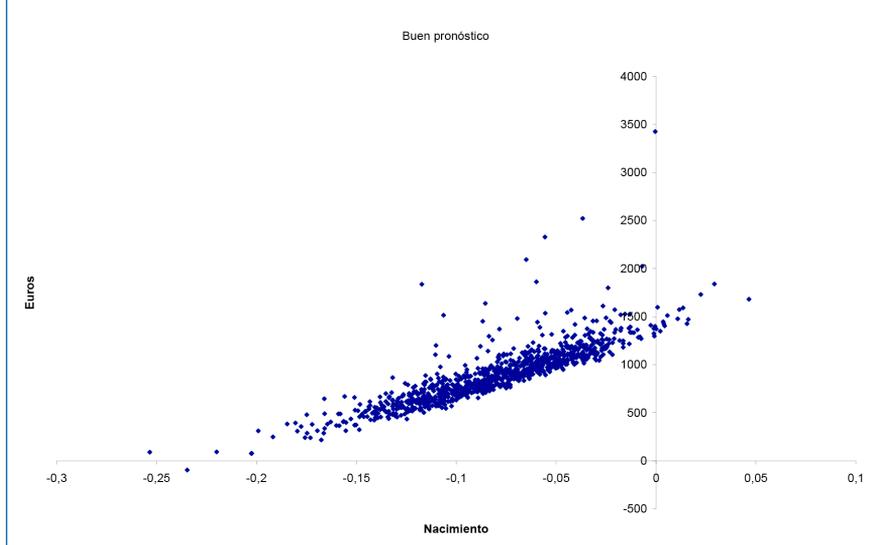
Tabla 8. -Resultados del caso base de SGP en indicación de mujeres con buen pronóstico

| | Nacidos vivos | Δ Efectividad | Costes | Δ Coste | Coste/ efectividad |
|--------------|---------------|----------------------|------------|----------------|-----------------------|
| FIV/ICSI | 30,48% | | 5.687,32 € | | |
| FIV/ICSI+SGP | 22,36% | -8,12% | 6.524,23 € | 836,91 € | Dominada |

En el análisis de sensibilidad univariante, estos resultados se muestran muy robustos, puesto que ninguna variable evaluada en los rangos descritos, es capaz de lograr mejor resultado de eficacia, ni menor coste para la estrategia de SGP. Tampoco la combinación de riesgos relativos de transferencia de embrión fresco y de gestación tras transferencia de embrión fresco, nuevamente los parámetros con mayor relevancia sobre la efectividad comparada, hacen que SGP logre mayor tasa de nacimientos que no realizar el screening.

La figura 5, muestra los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico. Nuevamente la mayoría de las simulaciones, se sitúan en el cuadrante del plano coste-efectividad que representa que el SGP resulta dominado por la alternativa de no realizar el screening genético preimplantacional.

Figura 5.- Plano coste-efectividad con las 1000 simulaciones de Montecarlo, indicación de SGP en mujeres con buen pronóstico.



Indicación fallo repetido de implantación

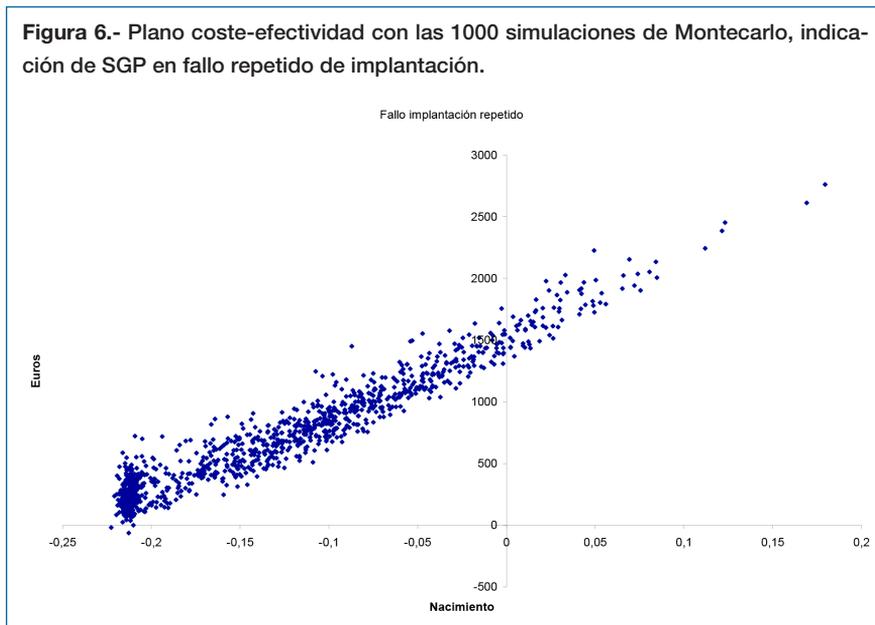
En la indicación de fallo repetido en la implantación, la eficacia de ambas técnicas es inferior a la obtenida en todas las indicaciones consideradas de forma conjunta y por supuesto a la obtenida en mujeres con buen pronóstico. Nuevamente la alternativa de realizar SGP resulta dominada por la opción de no realizarlo. En este caso, la diferencia de eficacia entre ambas alternativas alcanza el 12%. Los resultados del caso base en esta indicación pueden consultarse en la Tabla 9.

Tabla 9.- Resultados del caso base de SGP en indicación de fallo repetido en la implantación

| | Nacidos vivos | Δ Efectividad | Costes | Δ Coste | Coste/ efectividad |
|--------------|---------------|----------------------|------------|----------------|-----------------------|
| FIV/ICSI | 21,24% | | 4.990,48 € | | |
| FIV/ICSI+SGP | 9,12% | -12,13% | 5.722,80 € | 732,32 € | Dominada |

Ninguna variable consigue en el análisis de sensibilidad univariante, que dentro de los rangos evaluados, esta situación se torne más favorable para la alternativa de SGP.

El análisis de sensibilidad probabilístico es similar a los descritos previamente, para la indicación general y de mujeres con buen pronóstico, figura 6. En esta ocasión la nube de puntos está más dispersa, lo que es señal de que la incertidumbre asociada a los parámetros incluidos en esta indicación es superior.



Indicación edad de la madre avanzada

Como en los casos anteriores, la opción de realizar SGP es dominada por la alternativa de no realizarla. La eficacia de ambas técnicas en esta indicación es la menor de todas. La diferencia en la eficacia entre alternativas también es la menor en valor absoluto, apenas un 3%. En la tabla 10, pueden consultarse los resultados detallados del análisis coste-efectividad en la indicación de edad materna avanzada

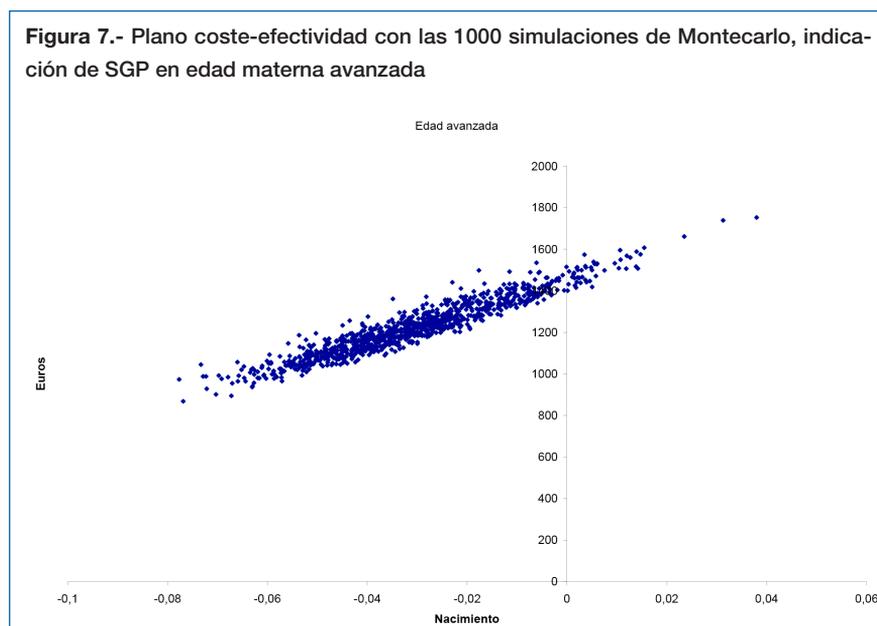
Tabla 10. -Resultados del caso base de SGP en indicación de edad materna avanzada

| | Nacidos vivos | Δ Efectividad | Costes | Δ Coste | Coste/ efectividad |
|--------------|---------------|----------------------|------------|----------------|-----------------------|
| FIV/ICSI | 9,84% | | 4.117,90 € | | |
| FIV/ICSI+SGP | 6,78% | -3,06% | 5.330,67 € | 1.212,78 € | Dominada |

Al igual que en los casos anteriores, no se ha encontrado ninguna variable que de manera individual sea capaz de cambiar la interpretación de los resultados de la evaluación económica. Por lo tanto, los resultados son robustos, antes variaciones dentro los intervalos evaluados, de cualquiera de las variables utilizadas en el modelo.

El plano coste-efectividad, con las simulaciones de Montecarlo, es bastante indicativo, como para el resto de indicaciones, de la baja probabilidad de la alternativa de SGP de ser una opción más efectiva que no realizar el screening.

Figura 7.- Plano coste-efectividad con las 1000 simulaciones de Montecarlo, indicación de SGP en edad materna avanzada



Análisis de escenarios

A continuación se presentan los resultados detallados del análisis de los escenarios descritos en el apartado de métodos. Estos análisis se han llevado a cabo para evaluar que sucedería si lo que ha determinado la diferencia entre los resultados de los últimos ensayos clínicos aleatorios(36) y el resto, se hubiera debido a la evolución técnica y experiencia de los profesionales, que llevan a una mejora en los resultados. Esto no deja de ser una suposición y, por lo tanto, los resultados deben ser interpretados con precaución.

Fallo repetido en la implantación

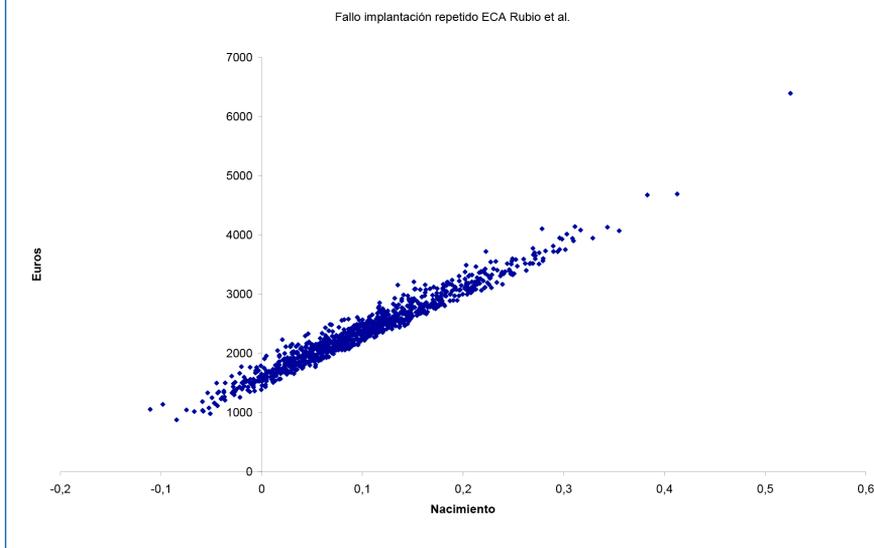
En la indicación de fallo repetido en la implantación, utilizando exclusivamente la eficacia obtenida en el estudio mencionado(36). Para el caso base, tabla 11, la estrategia de SGP, obtiene una tasa de nacimientos superior en un 8,86% a la obtenida con la alternativa de no realizar el cribado. El coste resulta superior en más de 2.000€, por lo tanto el coste por lograr que una mujer más logre el nacimiento de un niño se sitúa en 25.330€

Tabla 11. -Resultados del caso base de SGP en indicación de fallo repetido de implantación, considerando exclusivamente los resultados del estudio de Rubio et al.(36)

| | Nacidos vivos | Δ Efectividad | Costes | Δ Coste | Coste/ efectividad |
|--------------|---------------|----------------------|------------|----------------|-----------------------|
| FIV/ICSI | 21,24% | | 4.990,48 € | | |
| FIV/ICSI+SGP | 30,11% | 8,86% | 7.235,05 € | 2.244,57 € | 25.330,31 € |

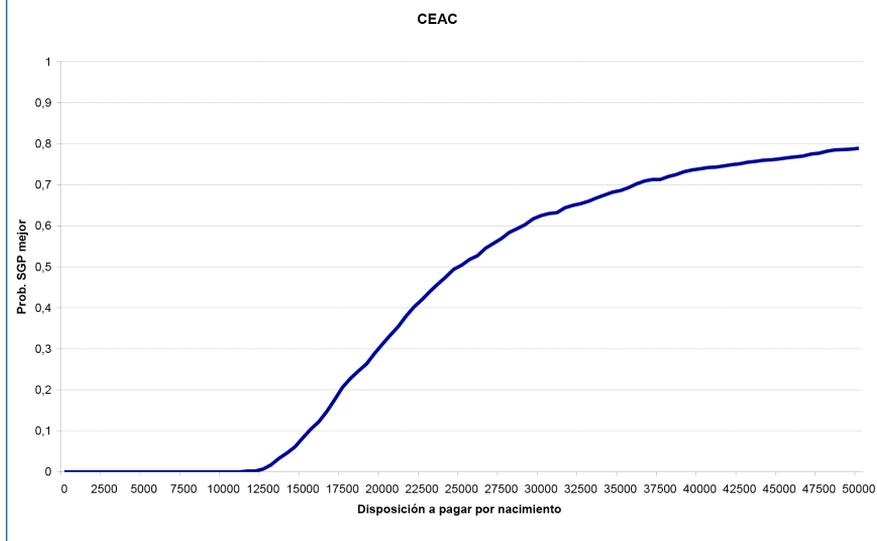
En el análisis de sensibilidad probabilístico, podemos observar en la figura 8, cómo en esta ocasión la mayoría de las simulaciones se sitúan en el cuadrante del plano coste-efectividad que indica que la alternativa evaluada es más efectiva y al mismo tiempo tiene un coste superior que el control.

Figura 8.- Plano coste-efectividad con las 1000 simulaciones de Montecarlo, indicación de SGP en fallo repetido de implantación, considerando exclusivamente los resultados del estudio de Rubio et al. (36)



Como las simulaciones están situadas en el cuadrante de mayor incertidumbre, se elabora la curva de aceptabilidad de coste-efectividad, figura 9. En ella podemos observar como si la disponibilidad a pagar (DAP) de la sociedad, por lograr un nacimiento adicional se sitúa en 10.000 €, la probabilidad de que la estrategia de SGP sea eficiente es casi nula. Si la disponibilidad a pagar por nacimiento adicional se eleva a 30.000 €, la probabilidad de que realizar SGP sea eficiente aumenta aproximadamente hasta el 60%.

Figura 9.- Curva de aceptabilidad de coste-efectividad, indicación de SGP en fallo repetido de implantación, considerando exclusivamente los resultados del estudio de Rubio et al.(36)



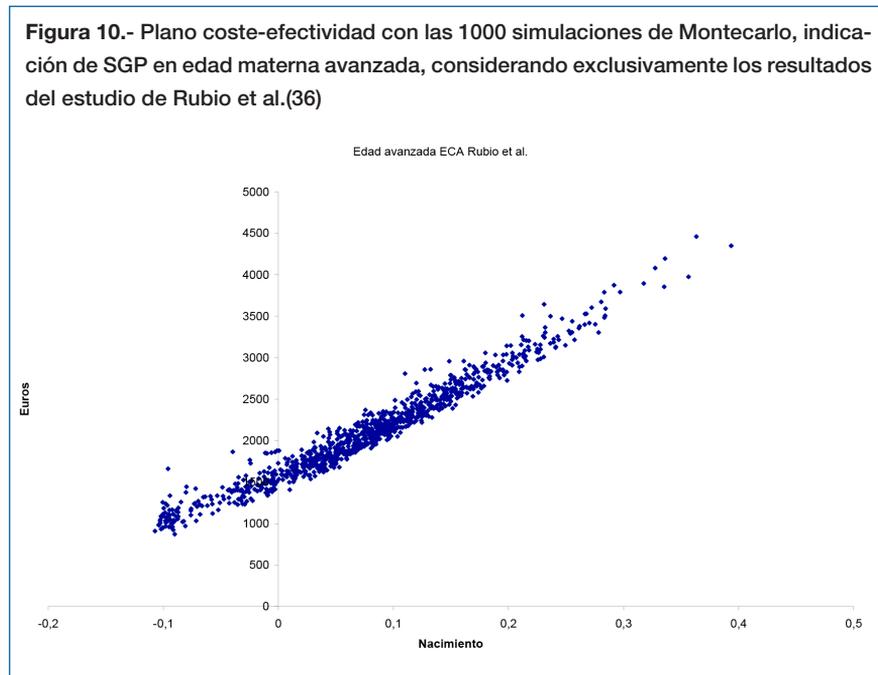
Edad materna avanzada

El caso base para la indicación de edad materna avanzada, tabla 12, logra unos resultados parecidos al ejercicio en la indicación fallo repetido en la implantación. A pesar de unas tasas de éxito sensiblemente inferiores con las dos alternativas evaluadas, la efectividad incremental es similar, 8,56% realizando el SGP, frente a no realizar el cribado. El coste resulta superior en más de 2.000€, por lo tanto el coste por lograr que una mujer más logre el nacimiento de un niño se sitúa en 24.650€

Tabla 12. -Resultados del caso base de SGP en indicación edad maternal avanzada, considerando exclusivamente los resultados del estudio de Rubio et al.(36)

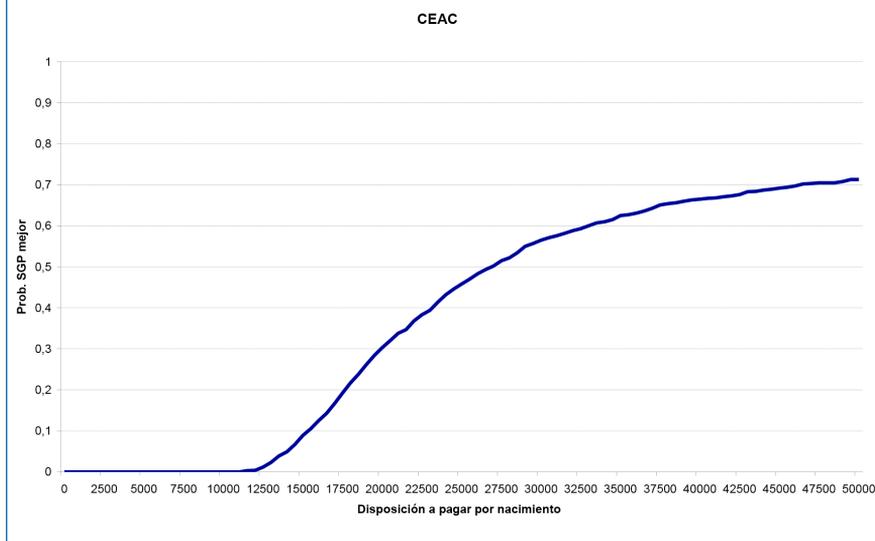
| | Nacidos vivos | Δ Efectividad | Costes | Δ Coste | Coste/efectividad |
|--------------|---------------|----------------------|------------|----------------|-------------------|
| FIV/ICSI | 9,84% | | 4.117,90 € | | |
| FIV/ICSI+SGP | 18,40% | 8,56% | 6.227,95 € | 2.110,05 € | 24.650,16 € |

En el análisis de sensibilidad probabilístico podemos observar, en la figura 10, cómo nuevamente la mayoría de las simulaciones se sitúan en el cuadrante del plano coste-efectividad que indica que la alternativa evaluada es más efectiva y al mismo tiempo tiene un coste superior que el control.



En la CEAC podemos observar como para una DAP es de 30.000 € por cada nacimiento adicional logrado, la probabilidad de que realizar SGP sea la opción más eficiente es de un 55%.

Figura 11.- Curva de aceptabilidad de coste-efectividad, indicación de SGP en edad materna avanzada, considerando exclusivamente los resultados del estudio de Rubio et al.(36)



En el análisis de escenarios el SGP tiene posibilidad de ser una alternativa eficiente para nuestro sistema sanitario. Dependerá en gran medida de la disposición a pagar que, como sociedad, tengamos por lograr el nacimiento en mujeres en tratamiento por problemas de fertilidad, y del grado de incertidumbre aceptable para tomar esa decisión.

Discusión

Se ha elaborado, según nuestro conocimiento, la primera evaluación económica del SGP para la detección de aneuploidías, selección de embriones con mayor probabilidad de implantar y, por tanto, mejorar la tasa de nacimientos en mujeres sometidas a tratamiento de FIV, desarrollada para nuestro entorno sanitario y una de las pocas disponibles en la literatura.

Para ello, se ha realizado un modelo matemático de árbol de decisión, en el que se han incorporado los mejores datos disponibles que permitan calcular de forma incremental, tanto la efectividad, como los costes de las alternativas evaluadas. Para poblar el modelo se han utilizado las fuentes de datos que se han considerado más relevantes. Por ello, como eficacia de alternativa control, que en este caso es la no realización de SGP en los procedimientos de FIV/ICSI, se ha utilizado la información proporcionada por el Registro de la SEF(13), del año 2010, última edición disponible en la web (<https://www.registrosef.com/index.aspx>, último acceso 31 de mayo 2013). En dicho registro se incluyen los datos de más de 25.000 mujeres, 32.000 ciclos y 5.500 partos sometidas a FIV/ICSI durante el año 2010, en el 64,4% de los centros registrados en el MSPSI.

Como medida de la eficacia del SGP, se han utilizado los riesgos relativos calculados, mediante meta-análisis de ensayos clínicos aleatorios, expresamente para su inclusión en el modelo. Se han utilizado un total 11 ECA, que incluyen más de 1.850 mujeres en total, aproximadamente 1.250 para la indicación de edad materna avanzada, 400 en indicación de buen pronóstico y 230 en indicación de fallo repetido de implantación. En todos los ECA el SGP se realizó mediante la técnica FISH. El resultado del meta-análisis, en número de mujeres que logran el nacimiento de un bebe, no sólo no es superior, sino que presenta tendencia a ser inferior, figura 2. De hecho, cuando se eliminan los resultados de los últimos ensayos clínicos(36) se soluciona en gran medida la heterogeneidad estadística y los resultados alcanzados por el SGP son estadísticamente peores, que no realizando SGP, en conjunto y en cada una de las indicaciones. Bajo esta perspectiva de inferior eficacia, es difícil que cualquier tecnología sanitaria pueda mostrarse eficiente. Las razones a las que se ha aludido para explicar esta falta de eficacia fueron la tasa de fallo de la técnica, incapacidad para obtener un diagnóstico concluyente, las limitaciones del análisis FISH y el mosaicismo embrionario.

El resultado de nuestra evaluación económica, en consonancia con lo expuesto previamente, es que el SGP mediante FISH resulta ser una alternativa dominada por la estrategia de realizar FIV/ICSI, sin SGP. Esto es así, tanto para el análisis conjunto de todas las indicaciones, como en cada

una de ellas. Estos resultados serían similares a los obtenidos en la única evaluación económica previa identificada para el grupo de edad de 38 a 40 años. Sin embargo, los autores de ese estudio indicaban que el SGP podría alcanzar resultados equivalentes a la alternativa sin SGP, en mujeres de 41-42 años. Esta diferencia para ese grupo de edad, entre ambas evaluaciones, puede atribuirse a la limitada evidencia disponible en el momento de realizar su evaluación y limitaciones en la incorporación de la información en su evaluación. Una posible explicación de la igualdad en los costes observada en el estudio previo, puede ser la utilización de una perspectiva social frente a la perspectiva del financiador de servicios sanitarios utilizada en la presente evaluación económica. El caso es que en el análisis coste-efectividad presentado en este informe, los costes de la estrategia que incluye SGP, son siempre superiores a los de la estrategia que no lo incluye. En todas las indicaciones, todos los casos de análisis de sensibilidad univariante y la práctica totalidad de simulaciones de los análisis de sensibilidad probabilístico. Los dos principales componentes del coste total de las estrategias son el coste del ciclo FIV/ICSI, con o sin SGP, dependiendo de la estrategia evaluada y los costes del parto en embarazos que llegan a buen término. De este modo, como los primeros son fijos, la diferencia entre los costes de ambas estrategias disminuye, cuando la diferencia en la eficacia es mayor.

La única situación en la que el SGP pudiera ser una alternativa eficaz y eficiente ha sido en los análisis de escenario planteados. En ellos se ha asumido que la verdadera capacidad del SGP está representada en los resultados de los dos últimos ECA(36) publicados. Soporte para esta suposición serían las críticas a los ECA previos por su selección de pacientes, procedimiento para realizar las biopsias embrionarias, las condiciones de cultivo de los embriones y el tipo de análisis genético realizado(40-42); además del éxito descrito en distintos estudios retrospectivos(43-46). Los ensayos clínicos utilizados en este supuesto(36) están realizados en un único centro en España. En cuanto al diseño de los mismos, hay que indicar que la asignación se realizó mediante ordenador, pero no se señala si se mantuvo oculta, y tanto pacientes como clínicos conocían el tratamiento al que fueron asignados. Además durante el curso del estudio, se cambiaron las condiciones de inclusión, la variable de resultado principal y el tamaño del estudio, disminuyendo del estimado al finalmente incluido, de 250 a 91 y de 640 a 183 mujeres en cada uno de los ensayos. Por todo ello, hay que tener precaución a la hora de interpretar y generalizar los resultados de estos estudios(47). En esas condiciones, dónde el SGP es más eficaz para lograr que más mujeres consigan tener descendencia, que no realizarlo, el resultado de la evaluación económica obtiene RCEI de aproximadamente 25.000 € por mujer que logra tener descendencia adicional, en las indicaciones de edad materna avanzada y fallo repetido en la implantación. Evaluando la incerti-

dumbre de estos resultados, se observa que si la DAP por cada nacimiento adicional fuera de 30.000 €, habría que aceptar una probabilidad de equivocarse en la decisión del 40 y 45%, en las indicaciones de fallo repetido de implantación y edad materna avanzada, respectivamente, para considerar el SGP con FISH como la mejor estrategia en términos de coste-efectividad.

Entre las limitaciones del modelo de evaluación económica presentado se podría destacar, en primer lugar que el método de cálculo de la eficacia en la alternativa que incluye SGP, fue sobre la probabilidad de la otra alternativa aplicar el riesgo relativo obtenido en el meta-análisis. Esta opción, que consideramos la más adecuada, no está exenta de limitaciones, entre las cuales cabe mencionar que esta forma de cálculo puede dar lugar a valores de probabilidad fuera del rango posible (0-1). Aunque esto no ha sucedido en ninguno de los casos base analizados en nuestro modelo, existía la posibilidad de que ocurriera en los análisis de sensibilidad, especialmente en el caso de estimadores de riesgos relativos por encima de la unidad y poco precisos, intervalos de confianza amplios. Para evitarlo se forzó a que esos productos, se ajustaran al rango lógico.

Una segunda limitación, es que el análisis sólo considera como técnica para realizar el SGP, la fluorescencia FISH. Esto está motivado porque es la única técnica de screening genético preimplantacional, para la que se ha encontrado ensayos clínicos aleatorios publicados. Por último, entre las limitaciones, merece la pena destacar, que la eficacia para la estrategia que no incluye SGP en las indicaciones de fallo repetido en la implantación y buen pronóstico, está obtenida en mujeres de distintos grupos de edad (entre 35-40 y menores de 35, respectivamente), y no realmente de mujeres en tratamiento de fertilidad en esas indicaciones. Esto, aunque susceptible de alterar las tasas de éxito en ambas alternativas, es poco probable que tenga repercusión en el resultado del análisis coste-efectividad.

Conclusión

En el momento actual no existe evidencia, ni sobre la eficacia, ni sobre la eficiencia del SGP mediante FISH en mujeres sometidas a tratamiento de fertilidad, para lograr el resultado de mayor tasa de nacidos vivos. Esto es así tanto cuando se consideran todas las indicaciones de forma agrupada, como para las indicaciones de edad materna avanzada, fallo repetido en la implantación y mujeres con buen pronóstico.

Las recomendaciones de investigación futura irían en la línea de evaluar si son replicables los resultados alcanzados en los últimos ensayos clínicos utilizando FISH, lo que permitiría reforzar la eficacia de la técnica y disminuir la incertidumbre de su eficiencia. Por otro lado, explorar otras técnicas de cribado genético preimplantacional como array CGH, pueden permitir un incremento significativo en el rendimiento clínico de la tecnología.

Anexos

Anexo 1. Listado de verificación de estudios de evaluación económica

(Drummond M et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 2nd ed. Oxford. Oxford University Press. 1997)

1. Was a well-defined question posed in answerable form?
 - 1.1. Did the study examine both costs and effects of the service(s) or programme(s)?
 - 1.2. Did the study involve a comparison of alternatives?
 - 1.3. Was a viewpoint for the analysis stated and was the study placed in any particular decision-making context?

2. Was a comprehensive description of the competing alternatives given (i.e. can you tell who did what to whom, where, and how often)?
 - 2.1. Were there any important alternatives omitted?
 - 2.2. Was (should) a do-nothing alternative be considered?

3. Was the effectiveness of the programme or services established?
 - 3.1. Was this done through a randomised, controlled clinical trial? If so, did the trial protocol reflect what would happen in regular practice?
 - 3.2. Was effectiveness established through an overview of clinical studies?
 - 3.3. Were observational data or assumptions used to establish effectiveness? If so, what are the potential biases in results?

4. Were all the important and relevant costs and consequences for each alternative identified?
 - 4.1. Was the range wide enough for the research question at hand?
 - 4.2. Did it cover all relevant viewpoints? (Possible viewpoints include the community or social viewpoint, and those of patients and third-party payers. Other viewpoints may also be relevant depending upon the particular analysis.)
 - 4.3. Were the capital costs, as well as operating costs, included?

5. Were costs and consequences measured accurately in appropriate physical units (e.g. hours of nursing time, number of physician visits, lost work-days, gained life years)?
 - 5.1. Were any of the identified items omitted from measurement? If so, does this mean that they carried no weight in the subsequent analysis?
 - 5.2. Were there any special circumstances (e.g., joint use of resources) that made measurement difficult? Were these circumstances handled appropriately?

6. Were the cost and consequences valued credibly?
 - 6.1. Were the sources of all values clearly identified? (Possible sources include market values, patient or client preferences and views, policy-makers' views and health professionals' judgments)
 - 6.2. Were market values employed for changes involving resources gained or depleted?
 - 6.3. Where market values were absent (e.g. volunteer labour), or market values did not reflect actual values (such as clinic space donated at a reduced rate), were adjustments made to approximate market values?
 - 6.4. Was the valuation of consequences appropriate for the question posed (i.e. has the appropriate type or types of analysis – cost-effectiveness, cost-benefit, cost-utility – been selected)?

7. Were costs and consequences adjusted for differential timing?
 - 7.1. Were costs and consequences that occur in the future 'discounted' to their present values?
 - 7.2. Was there any justification given for the discount rate used?

8. Was an incremental analysis of costs and consequences of alternatives performed?
 - 8.1. Were the additional (incremental) costs generated by one alternative over another compared to the additional effects, benefits, or utilities generated?

9. Was allowance made for uncertainty in the estimates of costs and consequences?
 - 9.1. If data on costs and consequences were stochastic (randomly determined sequence of observations), were appropriate statistical analyses performed?

- 9.2. If a sensitivity analysis was employed, was justification provided for the range of values (or for key study parameters)?
 - 9.3. Were the study results sensitive to changes in the values (within the assumed range for sensitivity analysis, or within the confidence interval around the ratio of costs to consequences)?
10. Did the presentation and discussion of study results include all issues of concern to users?
- 10.1. Were the conclusions of the analysis based on some overall index or ratio of costs to consequences (e.g. cost-effectiveness ratio)? If so, was the index interpreted intelligently or in a mechanistic fashion?
 - 10.2. Were the results compared with those of others who have investigated the same question? If so, were allowances made for potential differences in study methodology?
 - 10.3. Did the study discuss the generalisability of the results to other settings and patient/client groups?
 - 10.4. Did the study allude to, or take account of, other important factors in the choice or decision under consideration (e.g. distribution of costs and consequences, or relevant ethical issues)?
 - 10.5. Did the study discuss issues of implementation, such as the feasibility of adopting the 'preferred' programme given existing financial or other constraints, and whether any freed resources could be redeployed to other worthwhile programmes?

Anexo 2.- Motivos de exclusión de publicaciones de las que se recuperó el texto completo

Haagen 2013, excluir, análisis coste-beneficio de adherencia a las GPC de inseminación intrauterina para tratamiento de infertilidad.

Krogen 2012, excluir, estudio realizado en Brasil para calcular el efecto generacional que supone para el Gobierno/Estado crear un individuo a partir de la diferencia entre los potenciales ingresos y gastos que genere para el Estado.

Maldonado 2013, comparación de costes del procedimiento y costes por embarazo en el tratamiento de fertilidad usando agonistas y antagonistas de la hormona de liberación de la gonadotropina.

Moolenaar 2011, excluir, modelo de comparación de cuatro protocolos distintos de fecundación in-vitro. El resultado, está expresado en términos de nacido vivo.

Scotland 2011, excluir, evaluación económica de fecundación in vitro con transferencia de embrión doble (DET) o única electiva, en función de la edad de la madre. Información que puede ser útil, tasa de embarazo múltiple 19,9% en DET, frente a 1-1,5% en mujeres concebidas naturalmente. Tablas suplementarias con información de parámetros incluidos en el modelo, costes y utilidades. Enfoque de seguimiento a largo plazo (20 años).

Tur-Kaspa 2010, excluir, estudio de costes de diagnóstico genético preimplantacional para prevenir fibrosis quística. Compara los costes de realizar el diagnóstico preimplantacional, con los de cuidar un niño con la enfermedad durante su esperanza de vida, 37 años. Interesante por ser un ejercicio de diagnóstico preimplantacional, pero enfocado a una enfermedad en concreto, no a screening.

Vendrell 2012, excluir, revisión narrativa de los procedimientos actuales usados en el diagnóstico y screening genético preimplantacional. Entre los siguientes pasos a realizar en este campo, demanda el análisis coste-efectividad.

Davies 2009, excluir, evaluación económica (análisis coste-beneficio) de DGP para detectar fibrosis quística. Puede ser una fuente interesante para comparar costes y podría tener parámetros utilizables, así como las fuentes de esos parámetros.

Min 2010, excluir, GPC sobre uso de transferencia electiva de un solo embrión en IVF, frente a DET. Información sobre las tasas de nacimiento únicos, gemelares y múltiples, mortalidad perinatal y peso al nacimiento (Tabla 1, pág 3). Revisión de estudios económicos comparando SET y DET

Wechowski 2010, excluir, coste-efectividad comparando dos diferentes hormonas en el tratamiento IVF. Modelo de eventos discretos, medida de efectividad tasa de embarazo y nacimientos.

Cipriano 2010, excluir, evaluación económica de screening vasa previa a las 18-20 semanas de embarazo. Lo interesante de este artículo es que presenta resultados de salud a largo plazo del hijo y de la madre (inputs en QALYs en la tablaS1.doc).

Munne 2009, excluir, estudio clínico para estimar la sensibilidad de la técnica FISH para detectar aneuploidías.

Fiddlers 2009, excluir, estudio coste efectividad comparando varias estrategias de transferencia de embriones durante un máximo de 3 ciclos. Variable de resultado nacidos vivos por pareja que comienza tto IVF.

Bhatti 2008, excluir, evaluación económica de estrategias de transferencia de embriones en Canada. Variable de resultado coste por nacimiento.

Dixon 2008, excluir, estrategia de transferencia de embriones durante un solo ciclo en RU. Considera los costes de cuidados post-natales hasta los cinco años e incluye otras variables de resultado, además del nacimiento, como parálisis cerebral y estancia en UCI neonatal.

Kjellberg 2006, excluir, ensayo clínico aleatorizado con estudio de costes comparando SET y DET, y los costes hasta los 6 meses post-parto, en Suecia. Tiene información de calidad de vida en la madre con SF36.

Biggio 2004, excluir, análisis de costes de cinco estrategias de cribado prenatal de la trisomía 21 (síndrome de Down). Resultados incluidos, nacimientos con Down evitados y pérdidas eupolides.

Garceau 2002, excluir, revisión de la literatura de estudios económicos (coste-efectividad, estudios de costes y coste-beneficio), de las técnicas de reproducción asistida. Hay consideraciones sobre FIV, otras técnicas de reproducción asistida, complicaciones de dichas técnicas (embarazo múltiple la principal), pero nada diagnóstico preimplantacional.

Tsai 2000, excluir, presentación de un método de screening preimplantacional, aunque el título un método coste-efectivo puede llevar a confusión, no se presenta ningún dato de costes, en los apartados de métodos y resultados.

Tsai 1999, excluir, presentación de un método de screening preimplantacional, aunque el título un método coste-efectivo puede llevar a confusión, no se presenta ningún dato de costes, en los apartados de métodos y resultados.

Devlin 2003, excluir, estudio de reflexión sobre las características que deben tener los estudios coste-efectividad de reproducción asistida y porque son especiales. Propone realizar estudios de disponibilidad a pagar. Considera que el análisis coste-utilidad debe utilizarse para analizar las mejoras en la calidad de vida de los individuos, pero no para analizar las nuevas vidas generadas.

Health Council of the Netherlands 2006, excluir, informe de Holanda realizado sobre la posibilidad de realizar SGP, refiere que todavía no hay publicados RCT y se desconoce la demanda que podría tener este servicio.

Noble 2004, excluir, informe sobre los aspectos psicosociales del diagnóstico prenatal. Llegan a la conclusión de que en UK, no se está realizando de forma correcta, ni la información a los padres, ni el consejo, ni aspectos de igualdad en el acceso y distributivos. Identifica áreas de investigación.

Twisk 2006, excluir, revisión sistemática Cochrane, existen revisiones más actuales.

Musters 2011, excluir, revisión de la mejor evidencia disponible de SGP frente a concepción natural en mujeres con aborto recurrente. No encuentran RCTs ni estudios comparativos, analizan series de casos con cada una de las alternativas.

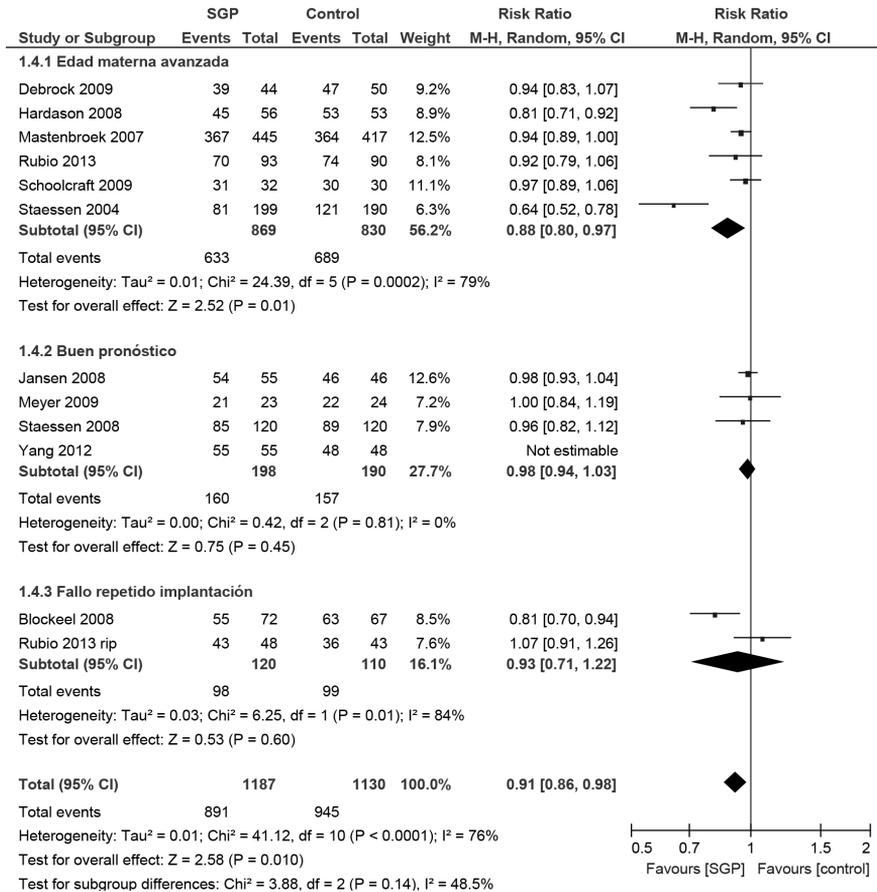
Checa 2009, excluir, revisión sistemática que incluye 10 RCTs y 1512 mujeres.

Bryant 2009, excluir, informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias que incluye revisión sistemática y evaluación económica, de la detección con técnicas de ADN de hemocromosis hereditaria en población seleccionada y familiares de los detectados.

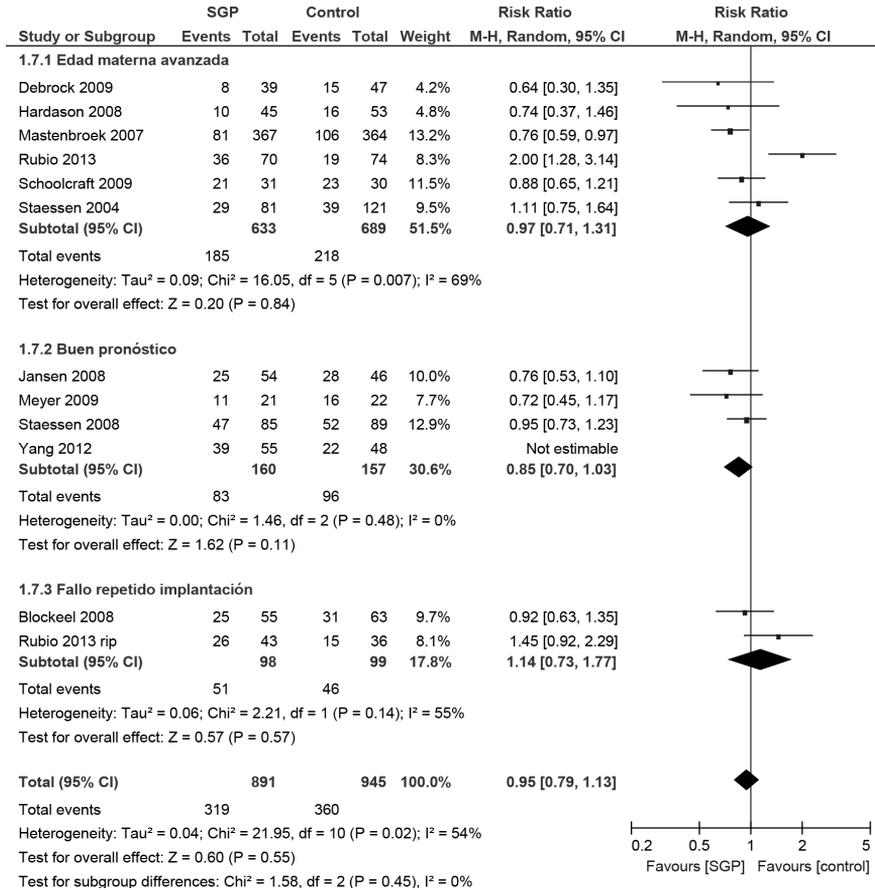
Harris 2004, excluir, evaluación económica del diagnóstico prenatal, no preimplantacional, para detectar trisomía.

Anexo 3.- Diagramas de bosque de los meta-análisis utilizados en el modelo

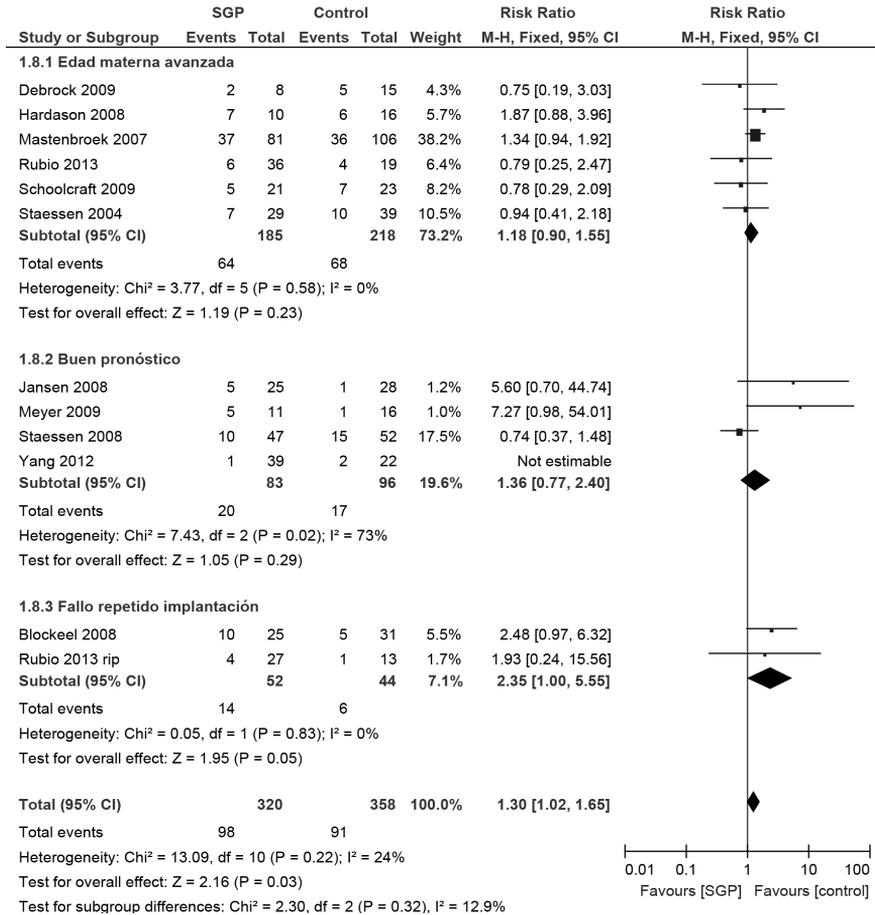
Riesgo relativo de transferencias de embriones frescos



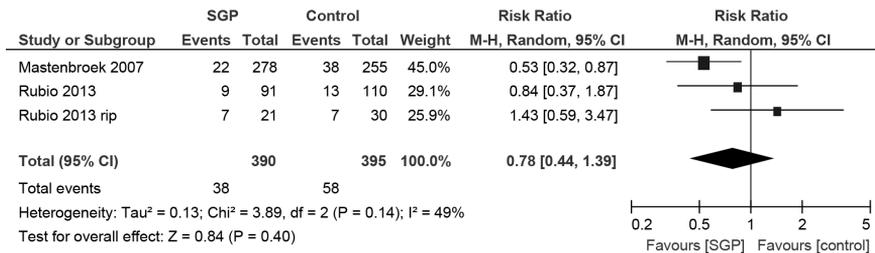
Riesgo relativo de gestación tras transferencia de embrión fresco



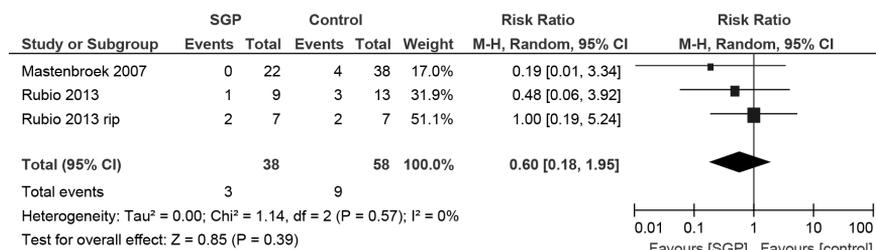
Riesgo relativo de aborto involuntario por gestación



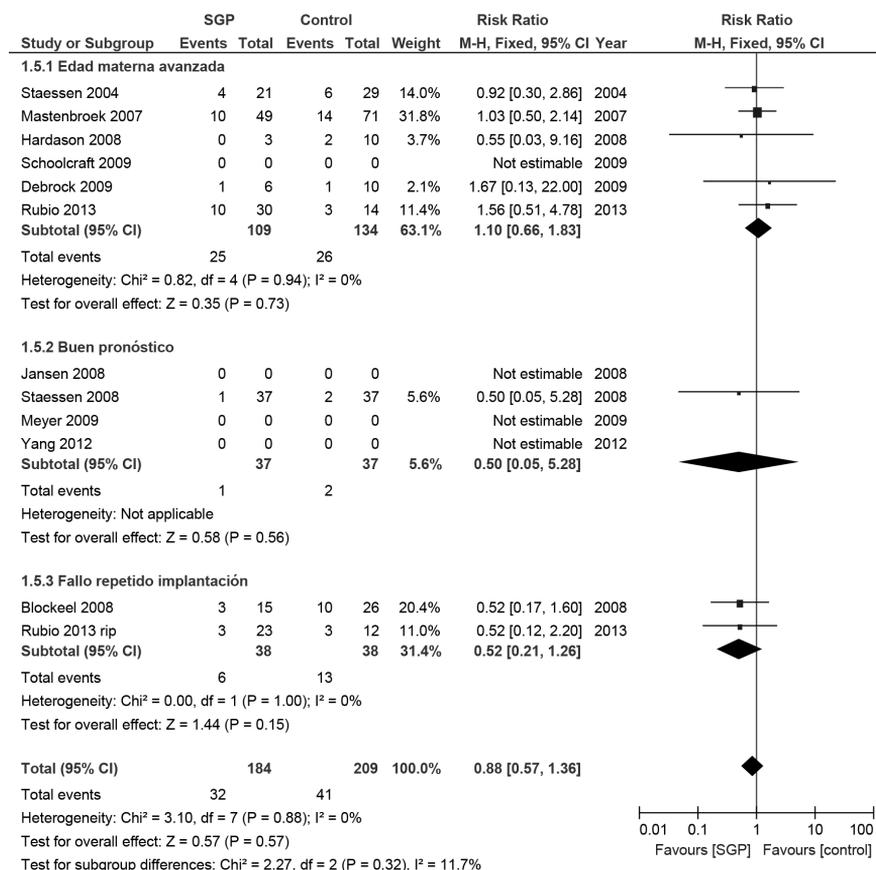
Riesgo relativo de transferencia de embriones congelados



Riesgo relativo de gestación por transferencia de embriones congelados



Riesgo relativo de embarazo múltiple



Referencias bibliográficas

- (1) Soini S, Ibarreta D, Anastasiadou V, Ayme S, Braga S, Cornel M, et al. The interface between assisted reproductive technologies and genetics: technical, social, ethical and legal issues. *Eur J Hum Genet* 2006 May;14(5):588-645.
- (2) Balasch J. Investigation of the infertile couple: investigation of the infertile couple in the era of assisted reproductive technology: a time for reappraisal. *Hum Reprod* 2000 Nov;15(11):2251-7.
- (3) Thornhill AR, deDie-Smulders CE, Geraedts JP, Harper JC, Harton GL, Lavery SA, et al. ESHRE PGD Consortium 'Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS)'. *Hum Reprod* 2005 Jan;20(1):35-48.
- (4) Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RM. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 1990 Apr;344(6268):768-70.
- (5) Harper JC, Sengupta SB. Preimplantation genetic diagnosis: state of the art 2011. *Hum Genet* 2012 Feb;131(2):175-86.
- (6) Ley14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, <http://www.boe.es/boe/dias/2006/05/27/pdfs/A19947-19956.pdf>. 2006. Ref Type: Generic
- (7) Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet* 2001 Apr;2(4):280-91.
- (8) Schoolcraft WB, Fragouli E, Stevens J, Munne S, Katz-Jaffe MG, Wells D. Clinical application of comprehensive chromosomal screening at the blastocyst stage. *Fertil Steril* 2010 Oct;94(5):1700-6.
- (9) Munne S. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy and translocations using array comparative genomic hybridization. *Curr Genomics* 2012 Sep;13(6):463-70.
- (10) Sandalinas M, Sadowy S, Alikani M, Calderon G, Cohen J, Munne S. Developmental ability of chromosomally abnormal human embryos to develop to the blastocyst stage. *Hum Reprod* 2001 Sep;16(9):1954-8.
- (11) Fragouli E, Katz-Jaffe M, Alfarawati S, Stevens J, Colls P, Goodall NN, et al. Comprehensive chromosome screening of polar bodies and blastocysts from couples experiencing repeated implantation failure. *Fertil Steril* 2010 Aug;94(3):875-87.
- (12) M^a José López-Pedraza Gómez M^a Teresa Hernández Meléndez MGRyJAB. Eficacia, efectividad, seguridad y costes del Diagnóstico Genético Preimplantacional. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSSI. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo. 2012.

- (13) Fernando Prados. Registro de la Sociedad Española de Fertilidad: Técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI). Año 2.010. Comité de Registro de Técnicas de Reproducción Asistida, Sociedad Española de Fertilidad. 2013.
- (14) Mastenbroek S, Twisk M, van d, V, Repping S. Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update* 2011 Jul;17(4):454-66.
- (15) Vendrell X, Bautista-Llacer R. A methodological overview on molecular preimplantation genetic diagnosis and screening: a genomic future? *Syst Biol Reprod Med* 2012 Dec;58(6):289-300.
- (16) Drummond M et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 2nd ed. Oxford. Oxford University Press. 1997. 2013. Ref Type: Generic
- (17) Mersereau JE, Plunkett BA, Cedars MI. Preimplantation genetic screening in older women: a cost-effectiveness analysis. *Fertil Steril* 2008 Sep;90(3):592-8.
- (18) Staessen C, Platteau P, Van AE, Michiels A, Tournaye H, Camus M, et al. Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age: a prospective randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2004 Dec;19(12):2849-58.
- (19) Drummond MF SMTG. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press. 2005.
- (20) Prieto L SJ, Antoñanzas F R-TCPJyRJpegE. Análisis coste-efectividad en la evaluación económica de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)* 2004;122(13):505-10.
- (21) Libro Blanco Sociosanitario “La infertilidad en España: situación actual y perspectivas”. Madrid: 2011.
- (22) Moolenaar LM, Broekmans FJ, van DJ, Fauser BC, Eijkemans MJ, Hompes PG, et al. Cost effectiveness of ovarian reserve testing in in vitro fertilization: a Markov decision-analytic model. *Fertil Steril* 2011 Oct;96(4):889-94.
- (23) Wechowski J, Connolly M, McEwan P, Kennedy R. An economic evaluation of highly purified HMG and recombinant FSH based on a large randomized trial. *Reprod Biomed Online* 2007 Nov;15(5):500-6.
- (24) FIVCAT.NET. Estadística de la Reproducció Humana Assistida a Catalunya, 2010. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. 2010.
- (25) Harbour R. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001;323:334-6.
- (26) OCEBM Levels of Evidence Working Group. “The Oxford Levels of Evidence 2”. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>. 2013.

- (27) Twisk M, Mastenbroek S, an Wely M, eineman MJ, an der Veen F, epping S. Preimplantation genetic screening for abnormal number of chromosomes (aneuploidies) in in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [1], CD005291. 2006.
- (28) Blockeel C, Schutyser V, De VA, Verpoest W, De VM, Staessen C, et al. Prospectively randomized controlled trial of PGS in IVF/ICSI patients with poor implantation. *Reprod Biomed Online* 2008 Dec;17(6):848-54.
- (29) Debrock S, Melotte C, Spiessens C, Peeraer K, Vanneste E, Meeuwis L, et al. Preimplantation genetic screening for aneuploidy of embryos after in vitro fertilization in women aged at least 35 years: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2010 Feb;93(2):364-73.
- (30) Hardarson T, Hanson C, Lundin K, Hillensjo T, Nilsson L, Stevic J, et al. Preimplantation genetic screening in women of advanced maternal age caused a decrease in clinical pregnancy rate: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2008 Dec;23(12):2806-12.
- (31) Jansen RP, Bowman MC, de Boer KA, Leigh DA, Lieberman DB, McArthur SJ. What next for preimplantation genetic screening (PGS)? Experience with blastocyst biopsy and testing for aneuploidy. *Hum Reprod* 2008 Jul;23(7):1476-8.
- (32) Mastenbroek S, Twisk M, van Echten-Arends J, Sikkema-Raddatz B, Korevaar JC, Verhoeve HR, et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic screening. *N Engl J Med* 2007 Jul 5;357(1):9-17.
- (33) Meyer LR, Klipstein S, Hazlett WD, Nasta T, Mangan P, Karande VC. A prospective randomized controlled trial of preimplantation genetic screening in the “good prognosis” patient. *Fertil Steril* 2009 May;91(5):1731-8.
- (34) Schoolcraft WB, Katz-Jaffe MG, Stevens J, Rawlins M, Munne S. Preimplantation aneuploidy testing for infertile patients of advanced maternal age: a randomized prospective trial. *Fertil Steril* 2009 Jul;92(1):157-62.
- (35) Staessen C, Verpoest W, Donoso P, Haentjens P, Van der Elst J, Liebaers I, et al. Preimplantation genetic screening does not improve delivery rate in women under the age of 36 following single-embryo transfer. *Hum Reprod* 2008 Dec;23(12):2818-25.
- (36) Rubio C, Bellver J, Rodrigo L, Bosch E, Mercader A, Vidal C, et al. Preimplantation genetic screening using fluorescence in situ hybridization in patients with repetitive implantation failure and advanced maternal age: two randomized trials. *Fertil Steril* 2013 Apr;99(5):1400-7.

- (37) Resolución de 02/12/2009, de la Dirección Gerencia, sobre las condiciones económicas aplicables en el año 2010 a la prestación de servicios concertados de asistencia sanitaria, en el ámbito de gestión del Sescam. DOCM. Año XXIX. Núm 9. 15-1-2013.
- (38) Rubio-Terres C CESJeal. Análisis de la incertidumbre en las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)* 2004;122:668-74.
- (39) Briggs A. Handling uncertainty in economic evaluation and presenting the results. In: Drummond M, McGuire A, editors. *Economic Evaluation in Health Care*. Oxford: Oxford University Press; 2001.
- (40) Mir P, Rodrigo L, Mateu E, Peinado V, Milan M, Mercader A, et al. Improving FISH diagnosis for preimplantation genetic aneuploidy screening. *Hum Reprod* 2010 Jul;25(7):1812-7.
- (41) Rubio C, Gimenez C, Fernandez E, Vendrell X, Velilla E, Parriego M, et al. The importance of good practice in preimplantation genetic screening: critical viewpoints. *Hum Reprod* 2009 Aug;24(8):2045-7.
- (42) Simpson JL. What next for preimplantation genetic screening? Randomized clinical trial in assessing PGS: necessary but not sufficient. *Hum Reprod* 2008 Oct;23(10):2179-81.
- (43) Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP, Tabanelli C, Trombetta C, Boudjema E. The role of preimplantation diagnosis for aneuploidies. *Reprod Biomed Online* 2002;4 Suppl 3:31-6.:31-6.
- (44) Kahraman S, Bahce M, Samli H, Imirzalioglu N, Yakisn K, Cengiz G, et al. Healthy births and ongoing pregnancies obtained by preimplantation genetic diagnosis in patients with advanced maternal age and recurrent implantation failure. *Hum Reprod* 2000 Sep;15(9):2003-7.
- (45) Munne S, Chen S, Fischer J, Colls P, Zheng X, Stevens J, et al. Preimplantation genetic diagnosis reduces pregnancy loss in women aged 35 years and older with a history of recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2005 Aug;84(2):331-5.
- (46) Rubio C, Rodrigo L, Perez-Cano I, Mercader A, Mateu E, Buendia P, et al. FISH screening of aneuploidies in preimplantation embryos to improve IVF outcome. *Reprod Biomed Online* 2005 Oct;11(4):497-506.
- (47) Mastenbroek S. One swallow does not make a summer. *Fertil Steril* 2013 Apr;99(5):1205-6.



Dirección General de Investigación,
Formación e Infraestructuras Sanitarias
CONSEJERÍA DE SANIDAD

Comunidad de Madrid

www.madrid.org