

Coste-efectividad del cribado neonatal de la atrofia muscular espinal y la inmunodeficiencia combinada grave

Cost-effectiveness of neonatal screening for
spinal muscular atrophy and severe combined
immunodeficiency

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Productos de Salud



Gobierno
de Canarias

Coste-efectividad del cribado neonatal de la atrofia muscular espinal y la inmunodeficiencia combinada grave

Cost-effectiveness of neonatal screening for spinal muscular atrophy and severe combined immunodeficiency

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



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



Gobierno
de Canarias

GARCÍA PÉREZ L.

Coste-efectividad del cribado neonatal de la atrofia muscular espinal y la inmunodeficiencia combinada grave / L García Pérez et al. – Madrid: Ministerio de Sanidad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud. - 251 p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad) (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias / SESCS)

NIPO: 133-25-004-X

1. Cribado neonatal 2. Coste-efectividad 3. Atrofia muscular espinal 4. Inmunodeficiencia combinada grave

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

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

Edita: Ministerio de Sanidad. Servicio Canario de la Salud

Este documento ha sido realizado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 15 de junio de 2022.

Para citar este informe:

García Pérez L, Guirado Fuentes C, Velázquez Perelló C, Valcárcel Nazco C, Herrera Ramos E, Cazaña Pérez V. Coste-efectividad del cribado neonatal de la atrofia muscular espinal y la inmunodeficiencia combinada grave. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2024. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.



MINISTERIO
DE SANIDAD



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



Gobierno
de Canarias

Agradecimientos

Los autores de este informe quieren expresar su agradecimiento a Carlos González Rodríguez, Carlos Díaz González y Leticia Rodríguez Rodríguez por su apoyo en las tareas de documentación; y a Ana Toledo Chávarri por la ayuda prestada en los inicios del proyecto; a los expertos del Hospital Clínic Barcelona y del Hospital Universitari Vall d'Hebron que participaron en el informe anterior sobre el cribado neonatal de la inmunodeficiencia combinada grave, Dr Pere Soler Palacín (Hospital Infantil Vall d'Hebron) entre otros, además de Óscar Blanco Barca (Hospital Álvaro Cunqueiro), Ramón Vizoso (Servizo Galego de Saúde) y María Vicenta Labrador Cañadas (Programas de Cribado Poblacional de la Comunidad de Madrid), por su colaboración y aportación de datos; a Sophy Shih (University of New South Wales) por responder amablemente a nuestras preguntas sobre su investigación; a la Dirección General de Farmacia del Ministerio de Sanidad, por facilitar datos sobre uso de medicamentos; a todos los autores y colaboradores del anterior informe sobre la inmunodeficiencia combinada grave, especialmente a los técnicos de Avalia-t y a los investigadores de la Universidad de Sheffield; y a los revisores externos, representantes de asociaciones de pacientes y sociedades científicas que revisaron una versión previa del informe final.

Índice

Resumen en términos sencillos	17
Plain language summary	19
Resumen ejecutivo	21
Executive summary	30
I. Introducción	39
I.1. Problema de salud	39
I.1.1. Definición de la atrofia muscular espinal	39
I.1.2. Definición de la inmunodeficiencia combinada grave	41
I.2. Descripción y uso actual de la tecnología	42
I.2.1. Detección, diagnóstico y tratamiento de la atrofia muscular espinal	42
I.2.2. Detección, diagnóstico y tratamiento de la inmunodeficiencia combinada grave	44
I.2.3. Cribado neonatal de la atrofia muscular espinal y de la inmunodeficiencia combinada grave	45
I.3. Justificación	47
II. Objetivos	49
II.1. Objetivo general	49
II.2. Objetivos específicos	49
II.3. Preguntas de investigación	49
III. Metodología	51
III.1. Revisión sistemática	51
III.1.1. Protocolo	52
III.1.2. Pregunta de la revisión	52
III.1.3. Estrategia de búsqueda	53

III.1.4. Selección de estudios	53
III.1.5. Extracción y gestión de datos	53
III.1.6. Síntesis de datos	54
III.1.7. Evaluación de calidad y evaluación de transferibilidad	54
III.2. Evaluación económica	55
III.2.1. Características comunes a ambos modelos	55
III.2.2. Modelización del cribado neonatal de la AME	59
III.2.3. Modelización del cribado neonatal de la IDCG	72
III.3. Análisis de impacto presupuestario	74
III.4. Participación de pacientes, sociedades científicas e industria	75
III.4.1. Participación de pacientes	75
III.4.2. Participación de profesionales sanitarios	75
III.4.3. Participación de la industria	76
III.5. Revisión externa	76
IV. Resultados	77
IV.1. Resultados de la revisión sistemática	77
IV.1.1. Resultados de la búsqueda	77
IV.1.2. Características de los estudios sobre el coste-efectividad del cribado de la AME	77
IV.1.3. Resumen de los hallazgos sobre el coste-efectividad del cribado de la AME	89
IV.1.4. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios del coste-efectividad del cribado de la AME	94
IV.1.5. Análisis detallado de la única evaluación económica del cribado neonatal conjunto de la AME y la IDCG (Shih et al., 2022)	95
IV.2. Resultados de la evaluación económica	102
IV.2.1. Coste-efectividad del cribado neonatal de la AME en España	103
IV.2.2. Coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG en España	107
IV.2.3. Coste-efectividad del cribado neonatal conjunto de la AME y la IDCG en España	109
IV.3. Resultados del análisis del impacto presupuestario	112

V. Discusión	115
V.1. Revisión del coste-efectividad del cribado neonatal de la AME	116
V.2. Modelo de coste-efectividad del cribado neonatal de la AME en España	117
V.3. Actualización del modelo de coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG	121
V.4. Revisión del coste-efectividad del cribado conjunto de la AME y la IDCG: análisis de la transferibilidad de Shih et al. (2022)	122
V.5. Coste-efectividad del cribado neonatal conjunto de la AME y la IDCG en España	124
V.6. Impacto presupuestario	125
V.7. Consideraciones finales	126
VI. Conclusiones	129
Contribución de los autores y revisores externos	131
Representantes de grupos de interés	134
Referencias	135
Anexos	153
Anexo 1. Actualización y adaptación del informe de HIQA sobre el cribado neonatal de la AME	153
Anexo 2. Descripción de los criterios para el inicio y uso de los tratamientos modificadores de la AME (nusinersen, risdiplam, onasemnogen abeparvovec)	159
Anexo 3. Soluciones técnicas para la fusión de resultados de los dos modelos de coste-efectividad del cribado neonatal de la AME y de cribado neonatal de la IDCG	163
Anexo 4. Descripción de los escenarios considerados en el análisis de coste-efectividad de la AME	165
Anexo 5. Estrategias de búsqueda para la actualización de la revisión sistemática de evaluaciones económicas del cribado neonatal de la AME	166

Anexo 6. Diagrama de flujo PRISMA 2020	172
Anexo 7. Resultados detallados de la revisión sistemática de evaluaciones económicas del cribado neonatal de la AME	173
Anexo 8. Calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión sistemática de evaluaciones económicas del cribado neonatal de la AME	179
Anexo 9. Valores de los parámetros del modelo de coste-efectividad del cribado neonatal de la AME	182
Anexo 10. Resultados detallados del análisis de escenarios del análisis coste-efectividad del cribado neonatal de la AME	193
Anexo 11. Resultados detallados del análisis de sensibilidad determinístico sobre el escenario más favorable para el coste-efectividad del cribado neonatal de la AME	197
Anexo 12. Valores de los parámetros del modelo de coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG	210
Anexo 13. Resultados detallados del análisis coste-efectividad del cribado neonatal con junto de la AME y la IDCG para distintos horizontes temporales	217
Anexo 14. Comentarios de revisores del informe y respuesta de autores	218

Índice de tablas

Tabla 1. Presentación y fenotipo de la AME	40
Tabla 2. Resumen de criterios de indicación y financiación de medicamentos modificadores de la enfermedad de la AME	43
Tabla 3. Criterios de inclusión	52
Tabla 4. Características de las poblaciones de estudio en las evaluaciones económicas incluidas	82
Tabla 5. Características de la estrategia de tratamiento en las evaluaciones económicas incluidas	83
Tabla 6. Características de los modelos de las evaluaciones económicas incluidas	87
Tabla 7. Ratio de coste-efectividad incremental ajustada para análisis de coste-utilidad	92
Tabla 8. Características de la evaluación económica del cribado conjunto de AME e IDCG (Shih et al. 2022).....	97
Tabla 9. Valoración de la calidad metodológica de Shih et al. (2022)	97
Tabla 10. Resultados del caso base del cribado conjunto de AME e IDCG (Shih et al. 2022)	98
Tabla 11. Análisis de los factores de transferibilidad según la metodología de Welte et al.	99
Tabla 12. Selección de resultados del análisis de escenarios del análisis coste-efectividad del cribado neonatal de AME (euros de 2022), bajo distintos supuestos y para varios horizontes temporales	104
Tabla 13. Resultados del escenario a largo plazo (100 años), suponiendo que la efectividad de los ensayos se mantiene (Escenario 1) y con la combinación de tres medicamentos más favorable (Escenario G) para el cribado neonatal de AME (euros de 2022)	105
Tabla 14. Selección de resultados del análisis de sensibilidad determinístico aplicado sobre el escenario más favorable para la AME: Ratios coste-efectividad incremental (€/AVAC) desde la perspectiva del SNS, horizonte temporal de 100 años, costes descontados (euros de 2022)	106
Tabla 15. Resultados del análisis coste-efectividad del cribado neonatal de IDCG (euros de 2022)	108
Tabla 16. Selección de resultados del análisis de sensibilidad determinístico en el modelo de la IDCG: Ratios coste-efectividad incremental (€/AVAC) desde la perspectiva del SNS, costes descontados (euros de 2022)	108
Tabla 17. Resultados del análisis coste-efectividad del cribado conjunto de AME e IDCG (euros de 2022)	110
Tabla 18. Selección de análisis de sensibilidad determinístico del análisis coste-efectividad del cribado conjunto de AME e IDCG (euros de 2022).....	111
Tabla 19. Resultados del análisis coste-efectividad del cribado conjunto de AME e IDCG para varios horizontes temporales (euros de 2022)	112
Tabla 20. Resultados del análisis de impacto presupuestario que supondría para el SNS la incorporación de la AME y la IDCG al programa de cribado neonatal	113

Índice de figuras

Figura 1. Árbol de decisión de representación del cribado neonatal de la AME (figura 1a) frente a no cribar (figura 1b), desde nacimiento hasta diagnóstico.62

Figura 2. Modelo de Markov de representación la evolución de la AME desde diagnóstico hasta el fallecimiento.....67

Figura 3. Árbol de decisión que representa el curso de la IDCG con y sin cribado neonatal 73

Siglas y acrónimos

ACE	Análisis coste-efectividad
ACU	Análisis coste-utilidad
ADA	Déficit de adenosina desaminasa (<i>adenosine deaminase deficiency</i> , en inglés)
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AME	Atrofia muscular espinal
AUD	Dólar australiano
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVG	Años de vida ganados
BMN	Beneficio monetario neto
BSID	<i>Escala Bayley Scales of Infant and Toddler Development</i>
CAD	Dólares canadienses
CC. AA.	Comunidades autónomas
CDS	Costes directos sanitarios
CIE-11	Clasificación Internacional de Enfermedades – 11ª edición
CIPM	Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
ddPCR	Reacción en cadena de la polimerasa digital en gotas
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
GBP	Libras esterlinas
HFMSE	Escala <i>Expanded Hammersmith Functional Motor Scale</i>
HINE-2	Escala <i>Hammersmith Infant Neurological Examination-2</i>
HIQA	<i>Health Information and Quality Authority</i> (Irlanda)
IC	Intervalo de confianza
IDCG	Inmunodeficiencia combinada grave

Ig	Inmunoglobulina
INAHTA	<i>Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías</i>
INE	Instituto Nacional de Estadística
IPC	Índice de precios al consumo
IQWiG	<i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i>
IVA	Impuesto sobre el valor añadido
KREC	Círculos de escisión de recombinación kappa (<i>κ-deleting recombination excision circles</i> en inglés)
mRNA	Ácido ribonucleico mensajero
NA	No aplica
NI	No informado
NGS	Secuenciación de nueva generación
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OA	Onasemnogene abeparvovec
OAS	Oligonucleótido antisentido
OMS	Organización Mundial de la Salud
PIB	Producto interior bruto
PPA	Paridad del poder adquisitivo
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses</i>
PVL	Precio de venta de laboratorio
PVP	Precio de venta al público
qPCR	PCR cuantitativa (reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa, <i>quantitative polymerase chain reaction</i> en inglés)
RCEI	Ratio coste-efectividad incremental
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
SESCS	Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud
SMN	<i>Survival of motor neuron</i>

<i>SMN1</i>	Gen <i>Survival Motor Neuron 1</i>
<i>SMN2</i>	Gen <i>Survival Motor Neuron 2</i>
SNS	Sistema Nacional de Salud
SRS	Servicio regional de salud
TDAH	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
TES	Terapia enzimática sustitutiva
TPH	Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas
TREC	Círculos de escisión del receptor del linfocito T (<i>T-cell receptor excision circles</i> en inglés)
USD	Dólares estadounidenses
XLA	Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X

Resumen en términos sencillos

La atrofia muscular espinal y la inmunodeficiencia combinada grave son dos enfermedades poco frecuentes. Estas enfermedades pueden ser mortales si no son diagnosticadas y tratadas a muy temprana edad. En algunos países y algunas comunidades autónomas de España se han puesto en marcha programas para detectar estas dos enfermedades, de forma conjunta, en recién nacidos antes de que aparezcan los síntomas (lo cual se denomina cribado neonatal). Este tipo de programa consiste en extraer unas gotas de sangre del talón de los recién nacidos y analizarlas mediante una prueba. Esta prueba detecta la posibilidad de tener una de las dos enfermedades, es decir, no permite llegar a un diagnóstico definitivo, pero sí detectar posibles casos.

El objetivo de este informe es determinar si esta prueba de detección precoz puede ser aplicada a todos los recién nacidos en España. Para ello se tienen en cuenta los costes económicos para el Sistema Nacional de Salud y los beneficios de salud para los pacientes. El balance de costes y beneficios es importante para que el sistema sanitario en su conjunto pueda ofrecer los mayores beneficios en salud a la mayoría de la población.

Para ello se realizó una revisión de los estudios científicos publicados hasta ahora sobre este tema. También se realizó un estudio específico para España donde se compararon los costes y los beneficios en salud de llevar a cabo el programa de detección de las dos enfermedades en recién nacidos frente a no llevarlo a cabo (esto implica iniciar el tratamiento después de que aparezcan los primeros síntomas de la enfermedad).

Se encontraron varios estudios que analizaban el programa de detección para una sola de las dos enfermedades: la atrofia muscular espinal. Estos estudios muestran resultados muy diferentes entre ellos. Algunos de ellos indican que los beneficios para los pacientes superan claramente los costes. Otros indican que los elevados costes no están en equilibrio con los beneficios obtenidos para la población. Estas diferencias se deben a diversos motivos. Por un lado, los estudios encontrados no coinciden entre ellos en los tratamientos aplicados para la enfermedad, de entre los disponibles actualmente. Además, usan valores diferentes para el número de recién nacidos que presentan la enfermedad, ya que este valor no se conoce con exactitud y puede variar entre países. Por último, los estudios usan diferentes formas de asignar

costes y beneficios en salud a lo largo de la vida de los pacientes, ya sean tratados antes de síntomas o no.

El único estudio científico encontrado en el que se evalúa la prueba que detecta a la vez las dos enfermedades se realizó en Australia. Sus resultados a corto plazo (5 años) no son favorables al programa de detección en recién nacidos. Sin embargo, sus resultados a largo plazo (60 años) indican que, para dicho programa, los beneficios en salud conseguidos sí superan a los costes. No obstante, los autores de este estudio reconocen que a día de hoy no se conocen realmente los beneficios a largo plazo de los tratamientos.

Finalmente, los resultados del estudio realizado para España muestran que, con la información disponible actualmente, el programa de detección precoz conjunta de estas dos enfermedades en recién nacidos es más costoso y más beneficioso que no llevarlo a cabo. Sin embargo, el balance entre estos costes y beneficios en salud no favorece de forma clara la puesta en marcha en España de este programa de detección precoz y tratamiento de las dos enfermedades en recién nacidos, comparado con la detección y tratamiento tras presentarse los síntomas.

Plain language summary

Spinal muscular atrophy and severe combined immunodeficiency are two rare diseases. These diseases can be fatal if they are not diagnosed and treated at a very early age. In some countries and some autonomous communities in Spain, programs have been implemented to detect these two diseases together in newborns before symptoms appear (this is called neonatal screening). This type of program consists of taking a few drops of blood from the heel of newborns and analyzing them using a test. This test detects the possibility of having one of the two diseases, that is, it does not allow a definitive diagnosis to be reached, but it does detect possible cases.

The aim of this report is to determine whether this early detection test can be applied to all newborns in Spain. To do this, the economic costs for the National Health System and the health benefits for patients were taken into account. The balance of costs and benefits is important for the health system as a whole to be able to offer the greatest health benefits to the majority of the population.

In order to do this, a review of the scientific studies published to date on this topic was conducted. A specific study was also carried out for Spain, which compared the costs and health benefits of conducting the screening program for the two diseases in newborns versus not carrying it out (this implies starting treatment after the first symptoms of the disease appear).

Several studies were found that analyzed the screening program for one of the two diseases: spinal muscular atrophy. These studies report markedly different results to one another. Some of them state that the benefits for patients clearly outweigh the costs. Others indicate that the high costs are not in balance with the benefits obtained for the population. These differences are due to various reasons. On the one hand, the studies found do not agree on the treatments applied for the disease, among those currently available. In addition, they use different values for the number of newborns with the disease, since this value is not known exactly and can vary between countries. Finally, the studies use different ways of allocating costs and health benefits throughout the life of patients, whether they are treated before symptoms or not.

The only scientific study found that evaluates the test that detects both diseases at the same time was performed in Australia. Its short-term results (5 years) are not favorable to the newborn screening program. However, its long-term results (60 years) indicate that, in the case of this program, the health benefits achieved do outweigh the costs. However,

the authors of this study recognize that at present the long-term benefits of the treatments are not really known.

Finally, the results of the study carried out for Spain show that, with the information currently available, the joint early detection program for these two diseases in newborns is more expensive and more beneficial than not carrying it out. However, the balance between these costs and health benefits does not clearly favor the implementation in Spain of this early detection and treatment program for the two diseases in newborns, compared with detection and treatment after symptoms appear.

Resumen ejecutivo

Introducción

Atrofia muscular espinal

La atrofia muscular espinal (AME) [CIE-11] es un trastorno neuromuscular genético raro, caracterizado por la pérdida o degeneración irreversible de neuronas motoras inferiores de la médula espinal. Esta enfermedad conduce a la debilidad de los músculos y a la pérdida de masa muscular y, en formas más severas, puede afectar la capacidad de alimentación y respiración de los pacientes.

La AME está causada por variantes patogénicas en genes que codifican la proteína de supervivencia de motoneuronas SMN (*Survival of motor neuron*, por sus siglas en inglés). Aunque la mayoría del SMN funcional se produce a través del gen *SMN1*, también se producen varios tipos diferentes de la proteína SMN por el gen *SMN2*. El número de copias del gen *SMN2* está generalmente asociado con la gravedad de la enfermedad; por lo general, un mayor número de copias se correlaciona con una menor gravedad. Clínicamente, la AME se clasifica en cinco subtipos distintos (tipo 0 a tipo IV) según la edad de inicio, la gravedad clínica y la aparición de síntomas (las formas más severas suelen presentarse en la infancia temprana, mientras que las más leves aparecen en la vida adulta).

Se considera que la AME es la principal causa genética de mortalidad infantil. Su incidencia a nivel internacional se estima, con cierta incertidumbre, en 1:12 500 nacidos vivos. En España, se calcula que 1:6000 - 1:11 000 recién nacidos presentarán AME, estimándose entre 33 y 60 nuevos casos por año, con una media de 40 nuevos casos al año.

En ausencia de cribado neonatal, la sospecha clínica de AME se basa en la presentación sintomática (hipotonía y atrofia muscular progresiva, entre otros síntomas). La detección de la enfermedad se realiza mediante un análisis genético cuantitativo del gen *SMN1*. En el contexto de un diagnóstico establecido de AME basado en el gen *SMN1*, la cuantificación del número de copias de *SMN2* ofrece un valor pronóstico e informa para la toma de decisión sobre el uso de determinadas terapias.

Hasta el momento, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha autorizado tres fármacos para el tratamiento de la AME: nusinersen (Spinraza®), onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) y risdiplam.

(Evrysdi®). Los fármacos difieren en sus mecanismos de acción, duración del tratamiento y esquemas de administración. Tanto nusinersen (inyectable mediante punción lumbar) como risdiplam (solución oral) pueden administrarse por tiempo indefinido siempre que el paciente continúe beneficiándose del tratamiento. Onasemnogene abeparvovec (OA) es una terapia génica que se administra como terapia única mediante infusión intravenosa, que actúa para reemplazar la delección del gen *SMN1* o su mal funcionamiento.

Inmunodeficiencia combinada grave

La inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) [CIE-10: D81.0, D81.1, D81.2] engloba un grupo de enfermedades hereditarias, monogénicas, poco frecuentes, caracterizadas por una profunda disminución de linfocitos T periféricos funcionales. La IDCG es habitualmente asintomática al nacer y la sintomatología clínica suele aparecer en los primeros meses de vida. Los pacientes presentan una mayor susceptibilidad a las infecciones oportunistas por bacterias, hongos, virus y protozoos.

La incidencia mundial se estima alrededor de 1:50 000 - 1:60 000 nacidos vivos, con diferencias regionales y una mayor incidencia entre poblaciones con tasas altas de consanguinidad. La IDCG tipo ADA, debida al déficit de adenosina desaminasa (ADA), es una de las variantes más prevalentes. En España, la incidencia exacta es desconocida, aunque un estudio retrospectivo, no publicado, realizado en Cataluña la estimó en 1:57 000 y otro en Andalucía la situó en 1:34 000. Datos más recientes de Cataluña, no publicados, sugieren una incidencia de 1:60 000.

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

Sin tratamiento, la IDCG suele conllevar infecciones graves, fenómenos autoinmunes y la muerte, generalmente en el primer año de vida. Los pacientes trasplantados libres de infección tienen una supervivencia del 95%. La mayor supervivencia se da en pacientes trasplantados a una edad de 3.5 meses o inferior.

Cribado neonatal de la atrofia muscular espinal y de la inmunodeficiencia combinada grave

Actualmente, existe un kit que permite el cribado neonatal conjunto de la AME y de la IDCG. Éste se basa en el uso de la tecnología de PCR cuantitativa (qPCR, *quantitative polymerase chain reaction* en inglés), analizando el ADN del recién nacido en muestra de sangre seca impregnada en papel, recogida de forma rutinaria al nacer. El objetivo de cribado de la AME es la detección de la delección homocigota en el gen *SMN1*, para la posterior cuantificación del número de copias del gen *SMN2*. En el caso de la IDCG, se cuantifican los niveles de círculos de escisión del receptor del linfocito T (TREC). Otros cribados que están siendo pilotados cuantifican linfopenias T, a través de TREC, y linfopenias B, a través de los círculos de escisión de recombinación kappa (KREC).

Actualmente tanto la AME como la IDCG son enfermedades incluidas en los programas de cribado de Canarias, Galicia y Madrid. Otras CC. AA. han incluido una u otra enfermedad en sus programas de cribado.

Objetivos

Objetivo principal:

- Evaluar la eficiencia del cribado neonatal poblacional de la AME y la IDCG de forma conjunta.

Objetivos secundarios:

- Analizar el coste-efectividad del programa de cribado neonatal de la AME, a partir de estudios publicados.
- Analizar el coste-efectividad del programa de cribado neonatal de la AME y la IDCG de forma conjunta, a partir de estudios publicados.
- Analizar el coste-efectividad del cribado neonatal conjunto de la AME y la IDCG desde la perspectiva del SNS español.
- Estimar el impacto presupuestario que supondría para el SNS la incorporación de estas dos enfermedades de forma conjunta al programa de cribado neonatal.

Metodología

Revisión sistemática de estudios de coste-efectividad

La revisión sistemática de estudios de coste-efectividad se basó en la adaptación y actualización de la revisión sistemática realizada por la agencia de evaluación de tecnologías sanitarias de Irlanda (HIQA, en sus siglas en inglés) sobre el cribado neonatal de la AME. En enero de 2023 realizaron una búsqueda en MEDLINE, Embase y la Biblioteca Cochrane, complementándose con una búsqueda de literatura gris. Nuestra actualización de la búsqueda se realizó entre enero de 2023 y julio de 2024 con la misma estrategia de búsqueda, pero añadiendo la base de datos *Cost-Effectiveness Analysis Registry*.

Dos revisores seleccionaron de forma independiente los estudios. Se seleccionaron evaluaciones económicas completas en las que se comparaba cribado poblacional de la AME o conjunto de la AME y la IDCG frente a no cribado en neonatos. Para ser incluidos, las medidas de resultado debían ser la ratio coste-efectividad incremental (RCEI) o los costes y efectividades de las alternativas en comparación.

Se evaluó la calidad metodológica de los estudios incluidos mediante el cuestionario CHEC. Para analizar la transferibilidad de la única evaluación económica identificada del cribado conjunto de la AME y la IDCG se utilizó la herramienta de Welte et al. y su calidad metodológica fue valorada con los 10 criterios de Drummond et al.

Evaluación económica

Se llevó a cabo una evaluación económica completa en la que se evaluaron los costes y los resultados en salud del cribado neonatal conjunto de la AME y la IDCG frente a no cribar. Para ello, se fusionaron los resultados de dos modelos matemáticos de decisión para cada una de las dos enfermedades por separado, en base a unas características comunes definidas para ambos modelos. Para la modelización del cribado neonatal de la AME se diseñó un modelo *de novo* constituido por un árbol de decisión y un modelo de Markov. En ausencia de un caso base único, se analizaron diferentes escenarios en base a diferentes estrategias de tratamientos y duración de la efectividad de los tratamientos. Para la IDCG se actualizaron los resultados de un modelo previo para España realizado por SESCS-RedETS, que a su vez era una adaptación del modelo cedido por el Dr Chilcott de la Universidad de Sheffield.

La población de estudio corresponde a todos los neonatos nacidos en España en un año. El horizonte temporal principal, común a las dos enfermedades, fue toda la vida del paciente (máximo 100 años), pero se probaron otros horizontes temporales (2, 5 y 60 años). Se aplicó una tasa de descuento del 3% tanto a costes como a efectos. El análisis se realizó desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS), donde solo se incluyen costes directos sanitarios que se expresaron en euros de 2022. Las medidas de resultados fueron años de vida ganados (AVG) y años de vida ajustados por calidad (AVAC).

Los resultados se combinaron mediante la RCEI, que se comparó con el umbral de coste-efectividad estimado para España por Vallejo et al. entre 20 000 y 25 000 €/AVAC. Para el análisis del cribado conjunto de la AME y la IDCG se fusionaron los resultados en valores absolutos (de costes y años de vida ganados, ajustados o no por calidad de la vida) y no valores promedio, y se tuvieron en cuenta los costes comunes de cribado para no duplicar costes. Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos sobre los resultados del escenario más favorable al cribado neonatal de la AME.

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

Resultados

Revisión sistemática de estudios de coste-efectividad

La búsqueda permitió identificar e incluir siete evaluaciones económicas que abordaron el cribado neonatal de la AME y una que abordó el cribado neonatal conjunto de la AME y la IDCG. Todos los estudios incluidos fueron evaluaciones económicas basadas en modelos, siendo tres de ellos financiados por los fabricantes de tratamientos modificadores de la enfermedad. La perspectiva del sistema sanitario fue la más habitual, aunque también hubo dos estudios informando resultados desde la perspectiva de la sociedad.

Los estudios que abordaron el cribado neonatal de la AME mostraron, en general, heterogeneidad en cuanto al genotipo de AME en la cohorte cribada, los estados de salud considerados y los tratamientos asumidos para la enfermedad. En este sentido, la estrategia de tratamiento tuvo una influencia considerable en los resultados obtenidos

para la RCEI. Los estudios identificados también mostraron limitaciones en cuanto a la evidencia de la eficacia del tratamiento a largo plazo.

Entre los estudios que informaron resultados en términos del coste por AVAC ganado, tres estudios europeos, financiados por los fabricantes de los tratamientos, obtuvieron un resultado de dominancia (ahorro de costes y mayor efecto) del cribado frente a no cribar. Otro estudio europeo obtuvo una RCEI por debajo del umbral o dominancia a favor del cribado para el caso base y para la mayoría de los escenarios analizados salvo uno (distribución de tratamiento igual entre alternativas y perspectiva del sistema sanitario). En un estudio realizado en EE. UU., en el que solo se trataba a los pacientes con nusinersen, se obtuvieron RCEI muy elevadas, por encima de 150 000 €/AVAC. En un estudio realizado en Australia la RCEI varió entre no coste-efectivo y ahorro de costes según la estrategia de tratamiento. Cuando se comparó cribar frente a no cribar, tratando en ambos casos con nusinersen, se obtuvo una RCEI superior a 350 000 €/AVAC. Cuando se comparó cribar y tratar con OA frente a no cribar y tratar con nusinersen se obtuvo ahorro de costes.

El único estudio identificado que abordó el cribado neonatal conjunto de la AME y la IDCG es de calidad aceptable y se realizó en Australia desde la perspectiva del pagador (el gobierno australiano), con un horizonte temporal de 5 y 60 años. La parte del modelo para la AME se basó en el modelo publicado previamente por los autores, que está incluido en esta revisión sistemática de evaluaciones económicas. La mayor limitación, reconocida por los autores en la discusión, es la falta de pruebas científicas sobre el efecto de los tratamientos de la AME en el largo plazo, teniendo que asumir que el encontrado hasta ahora en el corto plazo se mantiene a largo plazo.

Para un horizonte temporal de 5 años, el resultado es no coste-efectivo con una RCEI (expresada en euros de 2022) de 338 800 €/AVAC, pero con una alta incertidumbre reflejada en un intervalo de confianza que va desde una situación de dominancia hasta una ratio también muy elevada de 651 342 €/AVAC. Para un horizonte temporal de 60 años el cribado es dominante, con un intervalo de confianza entre la dominancia y los 31 967 €/AVAC. Los parámetros que más afectan a los resultados son la incidencia de las dos enfermedades y el coste del tratamiento de la AME.

El análisis de transferibilidad realizado para este estudio australiano indica que las conclusiones de su evaluación económica no pueden considerarse directamente transferibles al ámbito español. Esto es debido a la incertidumbre relacionada con uno de los factores clave, los costes y precios relativos presentados en el modelo y los correspondientes en

España. En particular, los costes por tipo de AME y por estado de salud asociados a la IDCG, tal y como se incorporan en el modelo, no están disponibles para España, lo cual obligaría a utilizar datos foráneos incorporando incertidumbre en los resultados de coste-efectividad así obtenidos.

Análisis de coste-efectividad e impacto presupuestario

Tanto los resultados de la evaluación económica del cribado neonatal de la AME como de la IDCG (por separado) muestran que el cribado es más costoso y más efectivo que no cribar, en términos de AVG y AVAC. Las RCEI estimadas son 50 540 €/AVAC para la AME y 29 210 €/AVAC para la IDCG, estando ambas por encima del umbral de coste-efectividad de 25 000 €/AVAC. Los resultados del análisis de sensibilidad determinístico apuntan a que si suponemos una tasa de descuento para los efectos de 1.5%, valor recomendado por algunos autores/instituciones para descontar los beneficios futuros en intervenciones de salud pública, la RCEI que compara cribar la IDCG frente a no cribar la IDCG estaría por debajo del umbral de disponibilidad a pagar de 25 000 €/AVAC.

La RCEI para el cribado neonatal conjunto de la AME y la IDCG se mantiene por encima del umbral con un valor de 42 938 €/AVAC. Cabe destacar que el resultado que se ha presentado para la AME, y que se ha empleado en el análisis del cribado conjunto, corresponde al que denominamos ‘caso de referencia’, que es aquel más favorable al cribado de entre los escenarios más realistas de todos los que se analizaron para esta enfermedad.

El análisis de sensibilidad muestra que el coste del kit de cribado apenas tiene efecto sobre la RCEI, afectando en mayor medida el coste de los tratamientos de la AME, aunque la mayoría de los resultados permanecen por encima del umbral de coste-efectividad.

Entre las principales limitaciones del análisis de coste-efectividad realizado se encuentran las siguientes: las diferentes estrategia posibles de tratamiento con alguno de los fármacos aprobados para la AME; el uso de medidas clínicas de efectividad basadas en medidas de resultado distintas informadas en los ensayos para cada tratamiento de la AME; la incertidumbre sobre el efecto a largo plazo de los tratamientos para la AME; la incertidumbre sobre los costes asociados a las dos enfermedades; y la estructura diferente de los modelos de la AME y la IDCG que podría condicionar los resultados agregados de ambos.

El análisis de impacto presupuestario, que comparte algunas de las limitaciones del análisis de coste-efectividad, muestra que el coste neto al cabo de 5 años por recién nacido se estima en 17.33 €, que equivale a

28.5 millones de euros para el conjunto de neonatos nacidos en España en ese período.

Conclusiones

- La evidencia disponible en la literatura científica para el cribado neonatal de la AME muestra una amplia variabilidad de resultados (desde no coste-efectivo hasta dominante) en función de la estrategia de tratamiento considerada y el coste de los tratamientos disponibles. Otros parámetros que introducen incertidumbre en las RCEI estimadas son la incidencia de la AME y los valores considerados para las utilidades de los diferentes estados de salud.
- La única evaluación económica identificada en la literatura para el cribado neonatal conjunto de la AME y la IDCG muestra un resultado de no coste-efectividad en el corto plazo y dominancia en el largo plazo, aunque este estudio presenta limitaciones en cuanto al efecto de los tratamientos de la AME en el largo plazo y los costes asociados a las dos enfermedades.
- La evaluación económica realizada para España, comparando el cribado neonatal conjunto de la AME y la IDCG con la alternativa de no cribar, resultó en una RCEI (42 938 €/AVAC) superior al umbral de 25 000 €/AVAC, desde la perspectiva del SNS. Este resultado es consistente en la gran mayoría de los análisis de sensibilidad determinísticos realizados. Sin embargo, las limitaciones del análisis realizado son diversas, basadas fundamentalmente en la disponibilidad de datos, y podrían condicionar este resultado. Los principales factores que afectan a los resultados son el uso y el precio de los medicamentos modificadores de la enfermedad AME y la tasa de descuento aplicada.
- Si se aplicaran tasas de descuento diferenciadas para costes (3%) y efectos (1.5%) y si se utilizara como criterio para la toma de decisiones un umbral de coste-efectividad superior al estimado para España (25 000 €/AVAC) por tratarse de una enfermedad rara, entonces el cribado neonatal conjunto de la AME y la IDCG podría considerarse coste-efectivo, aunque en la actualidad las guías españolas no hacen una recomendación clara sobre la modificación de estos parámetros.
- Se estima que la introducción del cribado neonatal conjunto de la AME y la IDCG tendría un impacto presupuestario neto a los cinco

años de al menos 28.5 millones de euros para el SNS, con un aporte mayor al coste total por parte del tratamiento con los medicamentos modificadores de la enfermedad AME.

Executive summary

Introduction

Spinal muscular atrophy

Spinal muscular atrophy (SMA) [ICD-11] is a rare genetic neuromuscular disorder characterized by irreversible loss or degeneration of lower motor neurons in the spinal cord. This disease leads to muscle weakness and loss of muscle mass and, in more severe forms, can affect patients' ability to feed and breathe.

SMA is caused by pathogenic variants in genes encoding the survival of motor neuron protein (SMN). Although most functional SMN is produced by the SMN1 gene, several different types of SMN protein are also produced by the SMN2 gene. The number of copies of the SMN2 gene is generally associated with disease severity; in general, a higher copy number correlates with less severity. Clinically speaking, SMA is classified into five distinct subtypes (type 0 to type IV) based on age of onset, clinical severity, and the onset of symptoms (the most severe forms usually appear in early childhood, while the mildest appear in adulthood).

SMA is considered to be the main genetic cause of infant mortality. Its incidence at an international level is estimated, with some uncertainty, at 1:12,500 live births. In Spain, it is estimated that 1:6,000 - 1:11,000 newborns will present SMA, with an estimated 33 to 60 new cases per year, with an average of 40 new cases per year.

In the absence of neonatal screening, the clinical suspicion of SMA is based on symptomatic presentation (hypotonia and progressive muscular atrophy, among other symptoms). The disease is detected by quantitative genetic analysis of the SMN1 gene. In the context of an established diagnosis of SMA based on the SMN1 gene, quantification of SMN2 copy number offers prognostic value and informs decision-making regarding the use of certain therapies.

To date, three drugs have been approved by the European Medicines Agency (EMA) for the treatment of SMA: nusinersen (Spinraza®), onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) and risdiplam (Evrysdi®). The drugs differ in their action mechanisms, duration of treatment and administration schedules. Both nusinersen (injectable via lumbar puncture) and risdiplam (oral solution) can be administered indefinitely as long as the patient continues to benefit from the treatment. Onasemnogene abeparvovec (OA) is a gene therapy administered as a

single therapy by intravenous infusion, which acts to replace the deletion of the SMN1 gene or its malfunction.

Severe combined immunodeficiency

Severe combined immunodeficiency (SCID) [ICD-10: D81.0, D81.1, D81.2] encompasses a group of rare, monogenic, inherited diseases characterized by a profound decrease in functional peripheral T lymphocytes. SCID is normally asymptomatic at birth and clinical symptoms usually appear in the first months of life. Patients are more susceptible to opportunistic infections by bacteria, fungi, viruses and protozoa.

The worldwide incidence is estimated at around 1:50 000 - 1:60 000 live births, with regional differences and a higher incidence among populations with high rates of consanguinity. ADA type SCID, due to adenosine deaminase (ADA) deficiency, is one of the most prevalent variants. In Spain, the exact incidence is unknown, although an unpublished retrospective study in Catalonia estimated it at 1:57,000 and another in Andalusia put it at 1:34,000. More recent unpublished data from Catalonia suggest an incidence of 1:60,000.

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

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

Neonatal screening for spinal muscular atrophy and severe combined immunodeficiency

There is currently a kit that allows joint neonatal screening for SMA and SCID. This is based on the use of quantitative PCR technology (qPCR, quantitative polymerase chain reaction), analyzing the newborn's DNA in a dried blood sample impregnated in paper, routinely collected at birth. The objective of SMA screening is the detection of homozygous deletion in the SMN1 gene, for subsequent quantification of the number of copies

of the SMN2 gene. In the case of SCID, the levels of T-cell receptor excision circles (TREC) are quantified. Other screenings that are being piloted quantify T-cell lymphopenias, through TREC, and B-cell lymphopenias, through kappa recombination excision circles (KREC).

At present, both SMA and SCID are diseases included in the screening programs of the Canary Islands, Galicia and Madrid. Other autonomous communities have included one disease or the other in their screening programs.

Objectives

Main objective:

- To evaluate the efficiency of joint neonatal screening for SMA and SCID in the population.

Secondary objectives:

- To analyze the cost-effectiveness of the SMA neonatal screening program, based on published studies.
- To analyze the cost-effectiveness of the SMA and SCID neonatal screening program, based on published studies.
- To analyze the cost-effectiveness of joint neonatal screening for SMA and SCID from the perspective of the Spanish NHS.
- To estimate the budgetary impact that the incorporation of these two diseases jointly into the neonatal screening program would have on the Spanish NHS.

Methodology

Systematic review of cost-effectiveness studies

The systematic review of cost-effectiveness studies was based on the adaptation and update of the systematic review conducted by the Irish Health Technology Assessment Agency (HIQA) on newborn screening for SMA. In January 2023, they performed a search in MEDLINE, Embase and the Cochrane Library, complemented by a search of gray literature. Our search update was conducted between January 2023 and July 2024 using the same search strategy, but with the addition of the Cost-Effectiveness Analysis Registry database.

Two reviewers independently selected the studies. Completed economic evaluations were selected that compared population-based

screening for SMA or combined screening for SMA and SCID versus no screening in newborns. To be included, outcome measures had to be the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) or the costs and effectiveness of the alternatives in comparison.

The methodological quality of the included studies was assessed using the CHEC questionnaire. To analyze the transferability of the only identified economic evaluation of joint screening for SMA and SCID, the tool of Welte et al. was used, and its methodological quality was assessed using the 10 criteria of Drummond et al.

Economic evaluation

A complete economic evaluation was carried out, evaluating the costs and health outcomes of joint neonatal screening for SMA and SCID versus no screening. To do this, the results of two mathematical decision models were merged for each of the two diseases separately, based on common characteristics defined for both models. A de novo model consisting of a decision tree and a Markov model was designed for the modelling of neonatal screening for SMA. In the absence of a single base case, different scenarios were analyzed based on different treatment strategies and duration of treatment effectiveness. For SCID, the results of a previous model for Spain carried out by SESCS-RedETS were updated, which in turn was an adaptation of the model provided by Dr Chilcott of the University of Sheffield.

The study population corresponds to all newborns born in Spain in a year. The main time horizon, common to both diseases, was the patient's entire life (maximum 100 years), but other time horizons were tested (2, 5 and 60 years). A 3% discount rate was applied to both costs and effects. The analysis was performed from the perspective of the Spanish National Health System (NHS), where only direct healthcare costs were included and were expressed in 2022 euros. The outcome measures were life years gained (LYG) and quality-adjusted life years (QALY).

The results were combined using the ICER, which was compared with the cost-effectiveness threshold estimated for Spain by Vallejo et al. between €20,000 and €25,000/QALY. For the analysis of joint screening for SMA and SCID, the results were merged into absolute values (costs and years of life gained, adjusted or not for quality of life) and not average values, and the common screening costs were taken into account to avoid duplicating costs. Deterministic sensitivity analyses were performed on the results of the most favourable scenario for neonatal screening for SMA.

In addition, a five-year budget impact analysis was performed, which reports the cost that the incorporation of SMA and SCID into the national neonatal screening program in Spain would entail for the NHS.

Results

Systematic review of cost-effectiveness studies

The search identified and included seven economic evaluations that addressed neonatal screening for SMA and one that addressed combined neonatal screening for SMA and SCID. All included studies were model-based economic evaluations, with three of them funded by manufacturers of disease-modifying therapies. The healthcare system perspective was the most common, although there were also two studies reporting results from a societal perspective.

Studies that addressed neonatal screening for SMA generally showed heterogeneity in terms of the SMA genotype in the screened cohort, the health states considered, and the treatments adopted for the disease. In this regard, the treatment strategy had a considerable influence on the results obtained for the ICER. The identified studies also showed limitations regarding the evidence of long-term treatment efficacy. Among the studies reporting results in terms of cost per QALY gained, three European studies, funded by the manufacturers of the treatments, obtained a dominance result (cost savings and greater effect) of screening versus no screening. Another European study obtained an ICER below the threshold or dominance in favor of screening for the base case and for most of the scenarios analyzed except one (equal treatment distribution between alternatives and health system perspective). In a study conducted in the USA, in which only patients were treated with nusinersen, markedly high ICERs were obtained, above €150,000/QALY. In a study carried out in Australia, the ICER varied between non-cost-effective and cost-saving depending on the treatment strategy. When screening was compared with no screening, treatment in both cases with nusinersen, an ICER of over €350,000/QALY was obtained. Cost savings were found when screening and treatment with OA was compared to not screening and treatment with nusinersen.

The only identified study addressing co-screening for SMA and SCID is of acceptable quality and was conducted in Australia from the payer perspective (the Australian government), with a time horizon of 5 and 60 years. The SMA part of the model was based on the authors' previously published model, which is included in this systematic review of economic

evaluations. The major limitation, acknowledged by the authors in the discussion, is the lack of scientific evidence on the long-term effect of SMA treatments, having to assume that the short-term effect found so far is maintained in the long term.

For a 5-year time horizon, the result is not cost-effective with an ICER (expressed in 2022 euros) of €338,800/QALY, but with high uncertainty reflected in a confidence interval ranging from a dominance situation to a very high ratio of €651,342/QALY. For a 60-year time horizon, screening is dominant, with a confidence interval between dominance and €31,967/QALY. The parameters that most affect the results are the incidence of the two diseases and the cost of SMA treatment.

The transferability analysis performed for the abovementioned Australian study indicates that the conclusions of its economic evaluation cannot be considered directly transferable to the Spanish context. This is due to the uncertainty related to one of the key factors, the relative costs and prices presented in the model and the corresponding ones in Spain. In particular, the costs by type of SMA and by health status associated with SCID, as incorporated in the model, are not available for Spain, which would require the use of foreign data, introducing uncertainty in the cost-effectiveness results thus obtained.

Cost-effectiveness analysis and budgetary impact

Both the results of the economic evaluation of newborn screening for SMA and SCID (separately) show that screening is more costly and more effective than not screening, in terms of LYG and QALY. The estimated ICERs are €50,540/QALY for SMA and €29,210/QALY for SCID, both being above the cost-effectiveness threshold of €25,000/QALY. The results of the deterministic sensitivity analysis suggest that if we assume a discount rate for the effects of 1.5%, a value recommended by some authors/institutions to discount future benefits in public health interventions, the ICER comparing screening for SCID versus not screening for SCID would be below the willingness to pay threshold of €25,000/QALY.

The ICER for joint neonatal screening for SMA and SCID remains above the threshold with a value of €42,938/QALY. It should be noted that the result presented for SMA, and used in the analysis of joint screening, corresponds to what we call the 'reference case', which is the most favorable to screening among the most realistic scenarios of all those analyzed for this disease.

The sensitivity analysis shows that the cost of the screening kit has little effect on the ICER, affecting the cost of SMA treatments to a greater

extent, although most of the results remain above the cost-effectiveness threshold.

Among the main limitations of the cost-effectiveness analysis carried out are the following: the different possible treatment strategies with some of the drugs approved for SMA; the use of clinical effectiveness measures based on different outcome measures reported in the trials for each SMA treatment; the uncertainty about the long-term effect of SMA treatments; the uncertainty about the costs associated with the two diseases; and the different structure of the SMA and SCID models that could condition the aggregate results of both.

The budgetary impact analysis, which shares some of the limitations of the cost-effectiveness analysis, shows that the net cost after five years per newborn is estimated at €17.33, which is equivalent to €28.5 million for all newborns born in Spain in that period.

Conclusions

- The evidence available in the scientific literature for neonatal screening for SMA shows a wide variability of results (from non-cost-effective to dominant) depending on the treatment strategy considered and the cost of the available treatments. Other parameters that introduce uncertainty in the estimated ICERs are the incidence of SMA and the values considered for the utilities of the different health states.
- The only economic evaluation identified in the literature for joint neonatal screening for SMA and SCID shows a result of non-cost-effectiveness in the short term and dominance in the long term, although this study has limitations regarding the effect of SMA treatments in the long term and the costs associated with the two diseases.
- The economic evaluation performed for Spain, comparing joint neonatal screening for SMA and SCID with the alternative of not screening, resulted in an ICER (€42,938/QALY) higher than the threshold of €25,000/QALY, from the perspective of the Spanish NHS. This result is consistent in the vast majority of deterministic sensitivity analyses performed. However, the limitations of the analysis performed are diverse, based primarily on data availability, and could condition this result. The main factors affecting the results are the use and price of SMA disease-modifying drugs and the applied discount rate.

- If differentiated discount rates were applied for costs (3%) and effects (1.5%) and if a cost-effectiveness threshold higher than that estimated for Spain (€25,000/QALY) were used as a decision-making criterion because it is a rare disease, then joint neonatal screening for SMA and SCID could be considered cost-effective, although at present the Spanish guidelines do not make a clear recommendation on the modification of these parameters.
- It is estimated that the introduction of joint neonatal screening for SMA and SCID would have a net budgetary impact over five years of at least 28.5 million euros for the Spanish NHS, with a greater contribution to the total cost from treatment with SMA disease-modifying drugs.

I. Introducción

Este informe se ha realizado, en parte, adaptando secciones de un informe de la *Health Information and Quality Authority* (HIQA), el organismo irlandés con competencias en evaluación de tecnologías sanitarias, sobre el cribado neonatal de la atrofia muscular espinal (AME) (1) y secciones de un informe realizado por SESCS-RedETS sobre el cribado neonatal de la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) (2).

Esta introducción se compone de extractos traducidos del inglés al español de la introducción del informe sobre AME de HIQA y de un resumen de la introducción del informe sobre la IDCG de estos dos informes (1,2), con datos adicionales añadidos con el objeto de presentar una introducción actual y contextualizada al caso español (véase Anexo 1 para más detalles).

I.1. Problema de salud

I.1.1. Definición de la atrofia muscular espinal

La atrofia muscular espinal (AME) es un trastorno neuromuscular genético raro (3,4), incluido en la Clasificación Internacional de Enfermedades, undécima edición (CIE-11) como “8B61 Enfermedad de la neurona motora o trastornos afines” (5). La pérdida o degeneración irreversible de las neuronas del asta anterior de la médula espinal conduce a la debilidad de los músculos y a la pérdida de masa muscular (5–7).

La AME es una enfermedad autosómica recesiva causada por variantes patogénicas en genes que codifican la proteína de supervivencia de motoneuronas SMN (*Survival of motor neuron*, por sus siglas en inglés) (8), la cual es esencial para el mantenimiento de las neuronas motoras inferiores de la médula espinal y del tronco encefálico. Niveles reducidos de SMN afectan principalmente a las uniones neuromusculares inervadas por motoneuronas alfa. Por lo tanto, la falta de SMN funcional conduce a la degeneración y pérdida irreversible de este tipo neuronal en el cuerno anterior de la médula espinal, resultando en debilidad muscular progresiva y atrofia que afecta la capacidad para controlar el movimiento y, en formas más severas, puede afectar la capacidad de alimentación y respiración de un niño (4,9–11).

Se estima que entre el 95 y el 98% de los casos de AME son causados por una delección homocigota del exón 7 del gen *SMN1* (*Survival*

of motor neuron 1, por sus siglas en inglés) (4,7,12). El 2-5% restante de los casos resulta de una delección del exón 7 en una de las copias de *SMN1* junto con una variación patogénica puntual en la otra copia de *SMN1* (variantes heterocigotas) (12,13).

Aunque la mayoría del SMN funcional se produce a través de *SMN1* (10–12), también se producen varios tipos diferentes de la proteína SMN por el gen *SMN2* (*Survival of motor neuron 2*, por sus siglas en inglés). Sin embargo, únicamente el 10% de la proteína SMN producida por el *SMN2* es totalmente funcional. Este bajo nivel de proteína SMN no es lo suficientemente efectivo para mantener la supervivencia de las neuronas motoras en el sistema nervioso central. El número de copias de *SMN2* actúa como un modificador de la producción funcional de SMN, de manera que un mayor número de copias de *SMN2* (en ausencia de *SMN1*) proporciona una mayor funcionalidad (9–11). El número de copias del gen *SMN2* está generalmente asociado con la gravedad de la enfermedad; por lo general, un mayor número de copias se correlaciona con una menor gravedad (4,10,11,14).

Clínicamente, la AME se clasifica en cinco subtipos distintos (tipo 0 a tipo IV) según la edad de inicio, la gravedad clínica y la aparición de síntomas (4,7,12) (véase Tabla 1). Las formas más severas suelen presentarse en la infancia temprana, mientras que las más leves aparecen en la vida adulta (6,7,12).

Tabla 1. Presentación y fenotipo de la AME				
Subtipo de AME		Edad de debut	Esperanza de vida	Hitos motores
0		Prenatal	Semanas desde el nacimiento	Ninguno alcanzado
I		< 6 meses	2 años	No sedestación
II		6 – 18 meses	Mayoría vivos a los 25 años	Sedestación
III	IIIa	18 meses – 3 años	Normal	Sedestación
	IIIb	3 años – vida adulta	Normal	Bipedestación
IV		Vida adulta	Normal	Bipedestación
AME: Atrofia muscular espinal Fuente: Tomado de HIQA (1). Nota: Esquema simplificado de la realidad. Ejemplo: Los sujetos con AME tipo IIIa pueden alcanzar la marcha, pero la pierden antes que los sujetos con AME tipo IIIb.				

Se considera que la AME es la principal causa genética de mortalidad infantil (15). Su incidencia a nivel internacional es de aproximadamente 8 por cada 100 000 nacidos vivos o 1 de cada 12 500 nacidos vivos (estimación en estudios sin cribado) (16). Dado que la

mayoría de estudios se basan en diagnósticos clínicos en lugar de genéticos, existe la posibilidad de diagnósticos erróneos, lo que puede subestimar o sobreestimar la verdadera incidencia (16).

En España, se calcula que 1 de cada 6000-11 000 recién nacidos presentarán AME, estimándose entre 33 y 60 nuevos casos por año, con una media de 40 nuevos casos al año (17).

I.1.2. Definición de la inmunodeficiencia combinada grave

Las inmunodeficiencias primarias comprenden un grupo de enfermedades del sistema inmunitario, generalmente de herencia monogénica (18). Dentro de este grupo, la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) [CIE-11: 4A01.10] (5) es la forma más severa, caracterizada por una drástica ausencia o disminución de linfocitos T periféricos funcionales. Dependiendo del defecto genético, puede haber también una deficiencia primaria o secundaria en los linfocitos B. Estos defectos en la inmunidad celular hacen que el organismo sea extremadamente vulnerable a las infecciones (19).

La IDCG es una enfermedad genéticamente heterogénea, con una variedad de defectos moleculares que incluyen fallos en la señalización de citoquinas, en el receptor del linfocitos T, en la recombinación y en el metabolismo, entre otros (20). La deficiencia de la cadena gamma del receptor de las interleuquinas es la forma más común, representando el 30% de los casos identificados con IDCG tras la implementación de programas de cribado neonatal (21,22). Esta deficiencia resulta de una mutación en el gen *IL2RG*, localizado en el cromosoma X, y se transmite según un patrón de herencia ligado al sexo, afectando únicamente a los hombres. El segundo fenotipo más prevalente, con una incidencia de 1 entre 200 000 o 1 000 000 recién nacidos en todo el mundo, es la deficiencia enzimática de la adenosina desaminasa (*ADA*), cuyo patrón de herencia es autosómico recesivo (23).

Aunque la evolución de IDCG varía según el tipo específico, la enfermedad es asintomática al nacer. Los síntomas suelen aparecer en los primeros meses de vida, a medida que desaparecen los anticuerpos maternos transplacentarios. Los pacientes suelen presentar retraso en el crecimiento, infecciones graves de aparición temprana (como neumonía, meningitis y/o sepsis), candidiasis recurrente o persistente (principalmente oral) y diarrea crónica. Además, tienen una mayor susceptibilidad a infecciones oportunistas causadas por bacterias, hongos, virus y protozoos. También puede manifestar enfermedades

autoinmunes o de otro tipo como alopecia, enteropatía, erupciones cutáneas o proteinosis alveolar pulmonar. Dependiendo del tipo de IDCG, los neonatos pueden desarrollar manifestaciones no inmunológicas como déficit en el desarrollo neurológico, anomalías hepáticas, esqueléticas, sordera neurosensorial, o microcefalia con retraso del desarrollo neurológico (22–29).

Datos recientes derivados de programas de cribado neonatal revelan una incidencia aproximada de 1:50 000 - 1:60 000 nacidos vivos en ciertos contextos, con variaciones regionales y una mayor incidencia en poblaciones con altas tasas de consanguinidad (30). En España, la incidencia exacta es desconocida aunque un estudio retrospectivo realizado en Cataluña la estimó en 1:57 000 (datos no publicados) (31), y otro en Andalucía la situó en 1:34 000 (32). Los datos más recientes y no publicados de Cataluña sugieren una incidencia de 1:60 000 [comunicación personal].

I.2. Descripción y uso actual de la tecnología

I.2.1. Detección, diagnóstico y tratamiento de la atrofia muscular espinal

En ausencia de cribado neonatal, la sospecha clínica de AME se basa en antecedentes familiares o en la presentación sintomática (3,7). Los afectados presentan signos clínicos como hipotonía, debilidad progresiva proximal y simétrica que afecta más a los miembros inferiores que a los superiores, con preservación de músculos faciales, pero a menudo con debilidad de la musculatura bulbar (4,7).

La detección de la enfermedad se determina mediante la obtención de una muestra de sangre para la realización de un análisis genético cuantitativo del gen *SMN1*. Para ello, se emplean técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa o qPCR, amplificación de sondas tras ligación múltiple (MLPA) o la secuenciación de nueva generación (3,33).

La ausencia de dos copias completas de *SMN1* sugiere la delección homocigota del gen, confirmando el diagnóstico de AME. Si solo está presente una copia completa y la presentación clínica del niño es indicativa de AME, se secuencia el gen *SMN1* para buscar mutaciones puntuales. Si están presentes ambas copias completas de *SMN1*, es poco probable un diagnóstico de AME, pero las pautas de consenso

internacional recomiendan que se secuencie el gen *SMN1* si hay una presentación clínica consistente con la AME o consanguinidad (3).

En el contexto de un diagnóstico establecido de AME basado en la delección de *SMN1*, la cuantificación del número de copias de *SMN2* ayuda al pronóstico e informa para la toma de decisión sobre el uso de determinadas terapias (3,4,7,10,11).

Hasta el momento, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha autorizado tres fármacos para el tratamiento de la AME: nusinersen (Spinraza®), onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) y risdiplam. (Evrysdi®). Los fármacos difieren en sus mecanismos de acción, duración del tratamiento y esquemas de administración. Tanto nusinersen como risdiplam pueden administrarse por tiempo indefinido siempre que el paciente continúe beneficiándose del tratamiento. Nusinersen se administra mediante inyección intratecal (es decir, en el área alrededor de la médula espinal) inicialmente cada 14 días, disminuyendo con el tiempo hasta administrarse cada cuatro meses. Risdiplam se administra diariamente mediante solución oral. Onasemnogene abeparvovec (OA) es una terapia génica que se administra como terapia única mediante infusión intravenosa. Este tratamiento actúa para reemplazar la delección del gen *SMN1* o su mal funcionamiento.

Los criterios de indicación y financiación en España se recogen en la tabla 2 (34–39). La financiación de OA tiene la particularidad de regirse por un acuerdo de pago por resultados (36). Para más información sobre los tratamientos, véase Anexo 2.

Tabla 2. Resumen de criterios de indicación y financiación de medicamentos modificadores de la enfermedad de la AME			
	Nusinersen	Risdiplam	Onasemnogen abeparvovec (OA) (*)
Indicación según ficha técnica	AME 5q	AME 5q Diagnóstico clínico tipo I a III 1-4 copias de SMN2	AME 5q con mutación bialélica en SMN1 Diagnóstico clínico tipo I 1-3 copias de SMN2
Financiación en presintomáticos	1-3 copias		2 copias ≤ 6 semanas
Financiación en sintomáticos	AME Tipo I		
	-AME tipo I -mutación bialélica SMN1 *Criterios de exclusión: pacientes con AME tipo IA y necesidad de ventilación permanente	-AME tipo I -mutación bialélica SMN1	2-3 copias < 9 meses

Tabla 2. Resumen de criterios de indicación y financiación de medicamentos modificadores de la enfermedad de la AME			
	Nusinersen	Risdiplam	Onasemnogen abeparvovec (OA) (*)
	AME Tipo II y III		
	-AME tipo II o III -máximo 4 copias		No se contempla su uso
AME: Atrofia muscular espinal; SMN1: Gen <i>Survival Motor Neuron 1</i> . Fuente: Elaboración propia a partir de informes de posicionamiento terapéutico y de acuerdos de precios en España. Se trata de un resumen de las principales condiciones. *Las condiciones de financiación de OA se rigen por un acuerdo de pago por resultados.			

I.2.2. Detección, diagnóstico y tratamiento de la inmunodeficiencia combinada grave

La sospecha diagnóstica la IDCG se basa en pruebas clínicas y en pruebas inmunológicas de laboratorio. El examen físico debe centrarse en los síntomas de infección, erupciones cutáneas y estado respiratorio y en las anomalías congénitas (40).

Para la confirmación diagnóstica se emplea un hemograma completo y la cuantificación de las poblaciones linfocitarias mediante citometría de flujo. Además, se realizan estudios de proliferación linfocitaria en respuesta a mitógenos para evaluar la función de las células T, así como un análisis genético. La evidencia de linfopenia y una reducción profunda del número linfocitos T son los hallazgos clave. Aunque en ocasiones, el número absoluto de células T puede verse afectado por el paso transplacentario. Los niveles de linfocitos B y células NK (*Natural Killer*, por sus siglas en inglés) circulantes pueden ayudar a definir mejor la causa subyacente de la IDCG, que puede confirmarse mediante un análisis genético (41–43).

Una vez diagnosticados, el tratamiento incluye profilaxis antimicrobiana continua, terapia de reemplazamiento de inmunoglobulinas y medidas estrictas de higiene para evitar infecciones. Es crucial la detección temprana para evitar la exposición a citomegalovirus (incluyendo la leche materna y productos sanguíneos no irradiados) y evitar las vacunas de microorganismos vivos atenuados. En caso necesario, se deben usar productos sanguíneos irradiados para evitar una enfermedad de injerto contra huésped. La curación definitiva requiere una reconstitución inmune, que se logra frecuentemente mediante trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TPH). La terapia génica ha demostrado ser eficaz para pacientes con déficit de ADA y para la IDCG ligada al X. Muchos pacientes con

deficiencia de ADA han sido tratados con terapia de sustitución enzimática (TES) previo al tratamiento definitivo con TPH o terapia génica (23,25,29,44–49).

Sin tratamiento, la IDCG suele conllevar infecciones graves y la muerte antes de los dos años de edad, generalmente en el primer año de vida. La supervivencia tras el TPH ha aumentado sensiblemente en los últimos años. Los pacientes trasplantados libres de infección, independientemente del tipo de donante, tienen una supervivencia del 95%. Además de la ausencia de infección, es importante la edad a la que se realiza el TPH, con una mayor supervivencia en pacientes trasplantados a una edad de 3.5 meses o inferior (48–50).

1.2.3. Cribado neonatal de la atrofia muscular espinal y de la inmunodeficiencia combinada grave

El cribado de AME e IDCG se lleva a cabo sobre la muestra de ADN que se extrae de la sangre de talón impregnadas en papel. Con el ADN extraído se lleva a cabo la PCR cuantitativa (qPCR).

El objetivo de cribado de la AME es la detección de la delección homocigota en el gen *SMN1*, que representa a la mayoría de casos de AME (3,51). Como prueba de segundo nivel sería muy interesante incluir la cuantificación del número de copias del gen *SMN2*, permitiendo la planificación temprana del tratamiento (4,6).

En el caso de la IDCG, se cuantifican *T-cell receptor excision circles* (*TRECS*) (52). Además, ha sido objeto de estudios piloto la detección simultánea de linfopenias T, a través de *TRECS*, y linfopenias B a través de *Kappa-deleting recombination excision circles* (*KRECS*). Tanto *TRECS* como *KRECS* son fragmentos de ADN episomales que resultan del reordenamiento génico durante la maduración de los linfocitos T y B y no son replicados en mitosis. Por lo tanto, los pacientes con IDCG que presentan linfopenia T y/o B muestran concentraciones muy bajas de *TRECS* y *KRECS* (53).

Actualmente, existen dos tests disponibles comercialmente en España para el cribado de ambas patologías: EONIS™ Q SCID-SMA (de Revvity, antes PerkinElmer) y LightMix® TREC KREC SMA Newborn Assay (Roche-TIB molbiol). Ambos tests son capaces de realizar una PCR múltiple, es decir, la reacción en cadena de la polimerasa puede usarse para amplificar simultáneamente los genes implicados tanto de la AME como de la IDCG (54,55). También ha sido utilizado algún otro test, como el SPOT-it™ TREC & SMN1 Screening Kit de ImmunoIVD.

Un informe realizado por Avalia-t dentro del marco de las actividades de la RedETS concluyó que “la evidencia sobre la efectividad de los programas de cribado neonatal de la IDCG es de baja calidad metodológica y se basa en estudios de carácter observacional y en ocasiones de programas piloto”; aunque la IDCG presenta un periodo de latencia suficiente como para que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado. Además, dispone de un tratamiento eficaz, que resulta más efectivo en fase de latencia que en fase sintomática” (52). En un informe anterior por SESCS, también realizado en el marco de la RedETS, en el que se presentaba una evaluación económica realizada para España comparando el cribado neonatal de la IDCG con la alternativa de no cribar desde la perspectiva del SNS, concluía que el coste-efectividad dependía de la incidencia de la IDCG y del coste unitario de la prueba de cribado, entre otros factores (2). Por último, un informe realizado por AETSA sobre la efectividad del cribado neonatal de la AME concluyó que las pruebas científicas, aunque con un nivel de evidencia bajo, apuntan a una “disminución de la mortalidad y mejoras en la evolución clínica entre los niños con 2 copias del gen SMN2 cribados y tratados con fármacos modificadores de la enfermedad” (56).

En Europa, múltiples países han incorporado el cribado neonatal de la AME y otros, como Francia, Italia o Reino Unido, cuentan con estudios piloto (57). En España se han llevado a cabo estudios piloto del cribado de la IDCG en Sevilla y Madrid (32,53,58) y de la AME en Valencia (59). Actualmente tanto la AME como la IDCG son enfermedades incluidas en los programas de cribado de Canarias, Galicia y Madrid. Además, la IDCG forma parte del programa de cribado neonatal en Cataluña desde enero de 2017, y el cribado de la AME está incluido en Castilla-La Mancha y como piloto en Aragón.

El programa de cribado neonatal español de enfermedades endocrino-metabólicas de la cartera común básica de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud (SNS) ofrece realizar el cribado de las siguientes enfermedades (60):

- Hipotiroidismo congénito
- Fenilcetonuria
- Fibrosis quística
- Deficiencia de acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena media (MCADD)
- Deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD)
- Acidemia glutárica tipo I (GA-I)
- Anemia falciforme

- Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
- Deficiencia de biotinidasa
- Hiperplasia suprarrenal congénita
- Homocistinuria

Estas cuatro últimas enfermedades se han incorporado de forma oficial al programa de cribado neonatal tras publicación de la Orden SND/606/2024, de 13 de junio, por la que se crea el Comité Asesor para la Cartera Común de Servicios en el Área de Genética, y por la que se modifican los anexos I, II, III, VI y VII del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.

En enero de 2024 se ha aprobado la incorporación de la tirosinemia tipo 1 al programa de cribado neonatal por la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, encontrándose actualmente en fase inicial de tramitación normativa.

I.3. Justificación

Una vez recogidas en informes previos recientes las pruebas sobre la efectividad del cribado neonatal de la AME y la DCG por separado, además del coste-efectividad en España del cribado de la IDCG, este informe pretende dar respuesta a la solicitud llevada a cabo por la Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud del Ministerio de Sanidad, sobre el coste-efectividad de la incorporación al programa de cribado de la AME y la IDCG de forma conjunta.

II. Objetivos

II.1. Objetivo general

Evaluar la eficiencia del cribado neonatal poblacional de la AME y la IDCG de forma conjunta.

II.2. Objetivos específicos

1. Analizar el coste-efectividad del programa de cribado neonatal de la AME, a partir de estudios publicados.
2. Analizar el coste-efectividad del programa de cribado neonatal de la AME y la IDCG de forma conjunta, a partir de estudios publicados.
3. Analizar el coste-efectividad del cribado neonatal conjunto de la AME y la IDCG desde la perspectiva del SNS español.
4. Estimar el impacto presupuestario que supondría para el SNS la incorporación de estas dos enfermedades de forma conjunta al programa de cribado neonatal.

II.3. Preguntas de investigación

1. ¿Es coste-efectivo el cribado neonatal de la AME de acuerdo a los estudios publicados internacionalmente?
2. ¿Es coste-efectivo el cribado neonatal de la AME y la IDCG de forma conjunta de acuerdo a los estudios publicados internacionalmente?
3. ¿Es coste-efectivo el cribado neonatal de la AME y la IDCG de forma conjunta en España?
4. ¿Cuál sería el impacto presupuestario para el SNS si se incorporaran estas enfermedades al programa de cribado neonatal en España?

III. Metodología

Se acordó un protocolo que recogía la metodología y que recibió el visto bueno del solicitante del informe. Se realizó una revisión sistemática de evaluaciones económicas, se diseñó un modelo económico para analizar el coste-efectividad del cribado en España y se estimó el impacto presupuestario desde la perspectiva del SNS español.

III.1. Revisión sistemática

Una revisión de alcance rápida permitió identificar el informe de HIQA (1), el cual incluye una revisión sistemática de evaluaciones económicas sobre el cribado neonatal de la AME. Dado que esa revisión también incluye aquellas evaluaciones económicas del cribado conjunto de AME e IDCG, se decidió que su alcance cubría de hecho los objetivos de nuestra revisión sistemática según protocolo. Por tanto, se optó por adaptar con actualización la revisión sistemática de HIQA siguiendo los siguientes pasos (véase Anexo 1 para más detalles):

1. Selección de textos y tablas relevantes: apartados 6.2 y 6.3 (excepto análisis de la transferibilidad) y apéndice del capítulo 6 en informe de HIQA;
2. traducción mediante ChatGPT 3.5 por un técnico y revisión de la traducción por un segundo técnico (economista y/o bióloga y/o médica);
3. adaptación al contexto español: a) transformación a euros de España de 2022 en lugar de euros de Irlanda de 2021 como en el original; b) uso de umbrales utilizados en España para la interpretación de los resultados; c) valoración detallada del único estudio que evaluó el cribado conjunto de AME e IDCG, incluyendo el análisis de la transferibilidad desde la perspectiva española en lugar de desde la perspectiva irlandesa y mediante un instrumento diferente al utilizado por HIQA;
4. actualización mediante la inclusión de dos artículos publicados recientemente. En el texto, a continuación, se señalan explícitamente las desviaciones con respecto al trabajo realizado por HIQA.

El siguiente texto es el resultado de este proceso de adaptación.

Durante la revisión de alcance inicial realizada por HIQA, no se identificaron revisiones sistemáticas existentes sobre el coste-efectividad del cribado para la AME en comparación con cuidados estándar. Por lo tanto, HIQA llevó a cabo una revisión sistemática *de novo* para considerar esta pregunta.

Esta revisión sistemática se informó de acuerdo con los criterios de PRISMA (61).

III.1.1. Protocolo

El protocolo para la revisión sistemática de la efectividad económica realizada por HIQA se registró en PROSPERO (ID de PROSPERO: CRD42023412181) antes de llevar a cabo la revisión, y se publicó en el sitio web de HIQA (1). Todos los detalles completos de los métodos utilizados están disponibles en el protocolo publicado (62).

III.1.2. Pregunta de la revisión

El marco PICO (Población, Intervención, Comparador, Resultados) utilizado para formular la pregunta de investigación se presenta en la tabla 3. Los criterios de inclusión y exclusión se describen en detalle en el protocolo (62).

Tabla 3. Criterios de inclusión	
Población	Recién nacidos
Intervención	Cribado neonatal poblacional de AME Cribado neonatal poblacional de AME e IDCG (*)
Comparador	Sin cribado neonatal (identificación basada en cuidados estándar)
Resultados	RCEI (por ejemplo, por año de vida ganado o año de vida ajustado por calidad) o BMN
Diseño del estudio	Evaluaciones económicas completas: . Análisis coste-utilidad . Análisis coste-efectividad . Análisis coste-beneficio Se excluyeron estudios de intervenciones farmacéuticas únicamente y estudios de costes.
RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; BMN: Beneficio monetario neto; AME: Atrofia muscular espinal. * El informe de HIQA incluía evaluaciones económicas del cribado neonatal de AME, sin aludir a la IDCG. Puesto que no excluían de facto aquellos estudios en los que se evaluarán ambos de forma conjunta se da por buena esta revisión para su actualización por ser compatible con el objetivo de nuestro informe.	

III.1.3. Estrategia de búsqueda

La búsqueda sistemática para esta revisión se realizó dentro de una búsqueda sistemática más amplia para identificar estudios relevantes sobre la precisión del test y la efectividad clínica del cribado neonatal de la AME. La búsqueda se llevó a cabo para las tres revisiones sistemáticas en paralelo.

Las búsquedas electrónicas realizadas por HIQA para su informe fueron ejecutadas el 31 de enero de 2023 en Medline (EBSCO), Embase (OVID) y la Biblioteca Cochrane. La búsqueda en bases de datos electrónicas se complementó con una búsqueda de literatura gris, incluyendo Google Scholar y sitios web de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y organismos gubernamentales. También se llevó a cabo una búsqueda de citas hacia adelante y hacia atrás de los estudios incluidos. Los detalles de la búsqueda electrónica y de la literatura gris se presentan en el protocolo publicado por HIQA (62).

El SESCS-RedETS actualizó la búsqueda, desde 1 de enero de 2023 a 17 de julio de 2024, en MEDLINE (Ovid), Embase (Elsevier) y Biblioteca Cochrane (CDSR-Wiley), utilizando las mismas estrategias recogidas por HIQA en su protocolo (62), y añadiendo la búsqueda en el *Cost-Effectiveness Analysis Registry* de la Universidad de Tufts.

III.1.4. Selección de estudios

Dos revisores realizaron de forma independiente la revisión de los títulos y los resúmenes utilizando el software Covidence®. Los textos completos de los estudios potencialmente elegibles fueron recuperados y evaluados de forma independiente para su selección por dos revisores según los criterios descritos en la tabla 3. Cualquier desacuerdo se resolvió mediante discusión, o cuando fue necesario, con la intervención de un tercer revisor.

III.1.5. Extracción y gestión de datos

La extracción de datos fue realizada de manera independiente por dos revisores utilizando un formulario electrónico de extracción de datos estandarizado y preevaluado. Los desacuerdos fueron resueltos mediante discusión. Los resultados principales de interés fueron medidas resumidas que capturaron tanto los costes como las consecuencias, por ejemplo, el coste por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado.

III.1.6. Síntesis de datos

No existe una mejor práctica para la síntesis de evidencia económica, ya que el enfoque depende del propósito de la revisión (63). Dada la heterogeneidad entre los estudios en cuanto a metodología, población y características del sistema de salud, se realizó una síntesis narrativa.

Para facilitar la comparación de resultados entre países y años, cuando fue apropiado, los costes se convirtieron a euros de España de acuerdo con las pautas internacionales (64,65). De manera resumida, los costes se transformaron a un año y moneda comunes (euros españoles de 2022) utilizando los indicadores macroeconómicos 'paridad del poder adquisitivo' (PPA) y 'deflactor del producto interior bruto (PIB)' (es decir, ratios de coste-efectividad incremental (RCEI) ajustadas). También se presentan RCEI no ajustadas, tal como se informaron en los estudios incluidos, y los umbrales de coste-efectividad específico de cada contexto.

Cuando los estudios presentaron RCEI en términos tanto del coste por AVAC como del coste por año de vida ganado (AVG), se dio preferencia al coste por AVAC debido a su capacidad para resumir el impacto de la intervención tanto en la calidad como en la cantidad de vida y la disponibilidad de umbrales de coste-efectividad aceptados para facilitar la interpretación.

A diferencia del informe de HIQA, se presentan por separado las evidencias del cribado de la AME de las evidencias del cribado conjunto de la AME y la IDCG.

III.1.7. Evaluación de calidad y evaluación de transferibilidad

La evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos se realizó utilizando el cuestionario CHEC (66). Cada evaluación fue realizada de manera independiente por dos revisores, con desacuerdos resueltos a través de discusión y la intervención de un tercer revisor, cuando fue necesario. En el informe de HIQA se incluyó una figura con la valoración crítica según la lista CHEC. En este informe se incluye la respuesta a cada pregunta del cuestionario CHEC para cada estudio, cortesía de HIQA y complementado con la valoración realizada por SESCO-RedETS para el artículo identificado durante la actualización.

A diferencia de HIQA, que utilizó el cuestionario de Caro et al. para evaluar la aplicabilidad de los hallazgos de cada estudio al contexto

irlandés (67), en este informe se utilizó la herramienta de Welte et al. (64) para analizar la transferibilidad de la única evaluación económica identificada del cribado conjunto de la AME y la IDCG. La calidad de este estudio también fue valorada con los 10 criterios de Drummond et al. (68).

III.2. Evaluación económica

Se llevó a cabo una evaluación económica completa siguiendo las recomendaciones de la guía para la evaluación económica de tecnologías sanitarias en el SNS de López-Bastida et al. (69) para determinar el coste-efectividad del cribado neonatal conjunto de la AME y la IDCG. Para ello, se han diseñado dos modelos matemáticos de decisión para cada una de las dos enfermedades por separado. Posteriormente, para la evaluación conjunta se han fusionado los resultados de ambos modelos. La descripción de la solución técnica se recoge en el Anexo 3.

Para la modelización del cribado neonatal de la AME se diseñó un modelo similar al de los estudios previamente publicados, consistente en un árbol de decisión que representa el proceso de cribado y diagnóstico de la enfermedad previo al tratamiento y un modelo de Markov que representa el resto de la vida del sujeto. Para la modelización del cribado de la IDCG se ha reutilizado y actualizado el modelo (árbol de decisión) realizado por SESCS-RedETS para España en el marco del plan de trabajo de la RedETS de 2019 (2) y que a su vez es una adaptación del modelo cedido por el Dr Chilcott de la Universidad de Sheffield (70,71).

Previamente se definieron las características comunes a ambos modelos necesarias para la correcta fusión teórica de ambos. Estas características así como la metodología propia de cada uno de los modelos diseñados se presente a continuación.

III.2.1. Características comunes a ambos modelos

Población

La población de estudio está conformada por todos los neonatos nacidos vivos en España que tienen acceso potencial a un programa de cribado. El número de recién nacidos tenido en cuenta (329 251) proviene de las estadísticas nacionales del INE para el año 2022 (72).

Para la evaluación conjunta, se tienen en cuenta sujetos con AME susceptibles de recibir un tratamiento financiado públicamente por el SNS (esto es, AME tipos I a III) y sujetos con IDCG (aquellos con IDCG debido a déficit de ADA por un lado, y por otro lado, todas las demás formas de

IDCG). Los resultados se presentan de forma desagregada para cada una de las enfermedades y agregada para la evaluación conjunta.

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

En la modelización, se asume que una misma persona no puede tener los dos problemas de salud.

Ámbito

El ámbito asistencial es aquel donde se realiza la prueba del talón en el neonato. La toma de muestra se debe realizar entre las 24 y las 72 horas de vida (73) (sea en altas normales, precoces o partos domiciliarios). Los análisis clínicos por los laboratorios de referencia del programa de cribado neonatal, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes se realizan en el ámbito hospitalario o en otros ámbitos como dependencias de salud pública o universidades.

Perspectiva

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

Alternativas comparadas

Se compararon las alternativas “cribado neonatal universal de AME e IDCG mediante qPCR” frente a “no cribado”. A pesar de que actualmente (2024) existen programas de cribado neonatal de AME y/o IDCG en un pequeño número de servicios regionales de salud (véase Introducción), éstos se han implementado recientemente (salvo el programa de cribado de la IDCG en Cataluña que fue implementado en 2017). Por ello, el comparador elegido para la presente evaluación económica (no cribar), si bien no representa la realidad del todo el territorio nacional, es el que mejor se adapta a la situación actual en la mayor parte de España.

Horizonte temporal y tasa de descuento

El horizonte temporal es toda la vida del paciente (máximo 100 años), ya que un horizonte temporal de largo plazo permite recoger todos los efectos y todos los costes asociados a la enfermedad y su tratamiento. No obstante, se probaron otros horizontes temporales dado que los resultados de los ensayos de tratamiento de la AME son recientes (seguimientos de 2 años) y para establecer comparaciones con otros

modelos publicados (5 y 60 años). Tanto los costes como los efectos son descontados con una tasa de descuento anual del 3%, siguiendo las recomendaciones metodológicas nacionales (69,74). Siguiendo las recomendaciones de la guía metodológica en España y de la mayoría de las guías en Europa, se prueban otras tasas de descuento en el análisis de sensibilidad (69,74,75).

Medidas de resultado

Se realiza un análisis coste-efectividad en el que se toma como medida de resultado los AVG y un análisis coste-utilidad en el que se toma como medida de resultado los AVAC. Éstas son medidas de salud genéricas, es decir, no específicas para una enfermedad concreta, que permiten una comparación transparente y generalizada de la relación de costes y beneficios de diferentes intervenciones y políticas de salud (69,74).

Fuentes de información de costes unitarios

Los costes utilizados provienen de distintas fuentes, todas ellas nacionales, e incluyen fuentes hospitalarias, tarifas oficiales, la base de datos BotPlus (76), los acuerdos de la reunión de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (34–36), la base de datos de costes sanitarios eSalud (77), precios públicos publicados en boletines oficiales de CC. AA., y estudios científicos publicados. El coste unitario de los medicamentos se expresa en términos de precio venta laboratorio (PVL) sin impuesto sobre el valor añadido (IVA). En algunos casos ha sido necesario establecer supuestos ante la falta de datos disponibles.

Los costes se expresaron en euros de 2022. Cuando fue necesario se ajustó el coste teniendo en cuenta el índice de precios al consumo (IPC) mediante la herramienta de conversión de rentas del Instituto Nacional de Estadística [<http://www.ine.es/calcula>].

Estimación del coste fijo del programa de cribado (coste común)

Dos kits de reactivos actualmente disponibles en España permiten detectar como prueba de cribado, y de forma conjunta, la AME y la IDCG. Por ello, el cribado conjunto de estas dos enfermedades puede dividirse en un coste común o fijo, no dependiente de los resultados de la prueba, únicamente proporcional al número de recién nacidos vivos que tienen acceso al programa de cribado, y un coste variable dependiente del número de resultados positivos o sospechosos. Este último varía dependiendo de la enfermedad y por tanto se estima por separado

(véanse apartados de costes de AME y de IDCG). Los costes comunes al cribado de las dos enfermedades son el coste del kit de cribado, el coste del tiempo de técnicos de laboratorio y el coste de la maquinaria necesaria para analizar las muestras de sangre capilar del talón (el coste de la toma de sangre no se cuantifica ya que añadir estas dos enfermedades al programa de cribado no supone incremento de costes alguno en el momento de la recogida de sangre o su transporte al centro) (2).

Suponemos un coste del reactivo, para el cribado nacional de estas dos enfermedades en todo el país, de aproximadamente 5 € por niño (2). Esta cifra multiplicada por el número de nacidos en España supone un coste anual de 1 646 255 €. Puesto que este coste no incluye las posibles repeticiones de la prueba, y teniendo en cuenta que el precio puede variar entre CC. AA. dependiendo del número de nacimientos y del poder negociador del comprador, se varió este parámetro en el análisis de sensibilidad.

Considerando que la prueba necesaria para el cribado conjunto de la AME y la IDCG sería una prueba añadida al programa de cribado neonatal nacional, es posible que se requiera de más recursos humanos en los laboratorios implicados en el cribado. Para esta evaluación se ha estimado un técnico de laboratorio trabajando media jornada (2). El coste salarial de un técnico de laboratorio en el modelo es 25 494 €/año (2). En España hay 15 laboratorios de referencia para el cribado neonatal. Por tanto, el coste de personal adicional se estima en 191 205 € al año para el SNS. El coste de un gabinete UV y una estación de trabajo de PCR es 6000 € (2). Si los 15 laboratorios de referencia necesitaran adquirir nuevas estaciones esto supondría 90 000 €. Este coste no incluye el coste de instalación.

Todos estos costes unitarios coinciden con los utilizados en el anterior informe sobre el coste-efectividad del cribado de la IDCG (2), fueron aportados por el Programa de Cribado Neonatal de Cataluña y son válidos para el año 2022 según confirmó la fuente de los datos.

Análisis

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

Ecuación 1. Ratio coste-efectividad incremental

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

Esta ratio indica el coste por unidad de efectividad (en nuestro caso AVG o AVAC), donde C representa el coste, E la efectividad, y A y B las dos estrategias en comparación. En el numerador tenemos el coste incremental de cribar frente a no cribar y en el denominador la efectividad incremental obtenida al comparar estas dos alternativas. Se considera que una estrategia es coste-efectiva frente a otra si la RCEI obtenida es inferior al umbral de coste-efectividad por cada unidad de AVAC ganado. En España, este valor ha sido estimado por Vallejo et al. entre 22 000 y 25 000 €/AVAC (78).

Para el análisis del cribado conjunto de ambos problemas de salud se han fusionado los resultados obtenidos de ambos modelos teniendo en cuenta que en ambos los resultados son valores absolutos (de costes y años de vida ganados, ajustados o no por calidad de la vida) y no valores promedio, y teniendo en cuenta los costes comunes de cribado para no duplicar costes.

No se presentan los resultados de un único caso base sino de múltiples escenarios. Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico amplio sobre los resultados de un escenario del cribado neonatal de la AME (véase siguiente apartado). Para el modelo de IDCG y para el análisis conjunto de las dos enfermedades se presenta una selección de pruebas de sensibilidad. El análisis de sensibilidad detallado del cribado neonatal de la IDCG se recoge en el anterior informe (2).

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

III.2.2. Modelización del cribado neonatal de la AME

Elección del tipo de modelo

El modelo elegido para representar el curso de la enfermedad fue un modelo mixto compuesto de un árbol de decisión y un modelo de Markov. El diseño del modelo se inspiró en los modelos de Dangouloff et al. (79), Shih et al. (80), Velikanova et al. (81), Weidlich et al. (82). También han sido fuentes de información fundamentales el informe de HIQA (1) y, en particular, las referencias que contiene de Glascock et al. (83,84) sobre el algoritmo para el tratamiento de niños y niñas diagnosticados/as con AME

a través de cribado, así como los protocolos de tratamiento disponibles en España (85,86).

Estructura y supuestos del modelo

Árbol de decisión

El árbol de decisión (Figura 1) representa el periodo de tiempo desde el nacimiento del sujeto hasta el diagnóstico de la AME, y por tanto incluye la fase de cribado en la alternativa “cribado neonatal”. El árbol de decisión tiene dos ramas principales donde comparamos las dos estrategias: cribar frente a no cribar. El diseño del modelo se ha realizado adoptando el supuesto de que la cobertura del cribado es del 100% de los neonatos, es decir, a todos los neonatos se les realiza la prueba del talón y se incluye el cribado de AME.

Tal y como se muestra en la Figura 1a, en la rama superior se representa la alternativa “cribado neonatal de la AME”. La probabilidad de tener AME coincide con la incidencia acumulada al nacer de todos los subtipos de la AME. Los neonatos con AME y con un resultado positivo en el cribado reciben un diagnóstico temprano y son clasificados por el número de copias del gen *SMN2* (y en base a la incidencia de cada tipo de AME y a la proporción del número de copias del gen *SMN2* dentro de cada subtipo de AME, por simplificación del modelo). Los neonatos con 1 copia y los neonatos con AME tipo 0 no son tenidos en cuenta en el modelo dado que su incidencia y la probabilidad de que sobrevivan más allá de unos pocos días es muy baja, por lo que son muy pocos los casos incluidos en los ensayos (1). Los neonatos diagnosticados y presintomáticos con hasta 3 copias reciben tratamiento temprano con uno de los tratamientos aprobados, aunque solo los neonatos presintomáticos con 2 copias pueden recibir el tratamiento con la terapia génica (85). Dada la incertidumbre sobre la proporción de neonatos que recibe o recibirá cada uno de los tratamientos en España, se analizan distintos escenarios suponiendo distintas proporciones (Anexo 4). En el protocolo terapéutico en fase sintomática, aquellos pacientes con AME tipo II y tipo III con un máximo de 4 copias, reciben los tratamientos según los protocolos aprobados en España, quedando descartado el empleo de la terapia génica (85,86).

Suponemos que todos los recién nacidos con AME son identificados mediante cribado (100% verdaderos positivos) y que el tratamiento es iniciado antes de que aparezcan síntomas en todos los casos, salvo en los pacientes con 4 copias, que serán tratados al aparecer los síntomas en función del tipo de AME manifestado.

Los neonatos sin AME y con un falso resultado positivo se someten a pruebas confirmatorias que los identificarán como sanos. Los neonatos sin AME y con un verdadero resultado negativo en la prueba de cribado tendrán salud normal y no incurrirán en costes adicionales.

En la rama inferior (Figura 1b) se representa la alternativa “no cribar”. Los recién nacidos con AME irán teniendo síntomas a lo largo de su vida, que llevarán a un diagnóstico y tratamiento tardío. Suponemos que su distribución por tipo de AME y número de copias del gen *SMN2* se corresponde con los mismos porcentajes supuestos en la rama “cribar”. La proporción de personas que recibe cada tratamiento, tras la aparición de síntomas, está basada también en supuestos debido a la falta de evidencia. Pero, a diferencia de la rama “cribar”, la posibilidad de recibir tratamiento con la terapia génica vendrá dada por la aparición de síntomas compatibles con la AME tipo I (en lugar de por el número de copias).

Figura 1. Árbol de decisión de representación del cribado neonatal de la AME (figura 1a) frente a no cribar (figura 1b), desde nacimiento hasta diagnóstico.

Figura 1a) Cribado neonatal de la AME

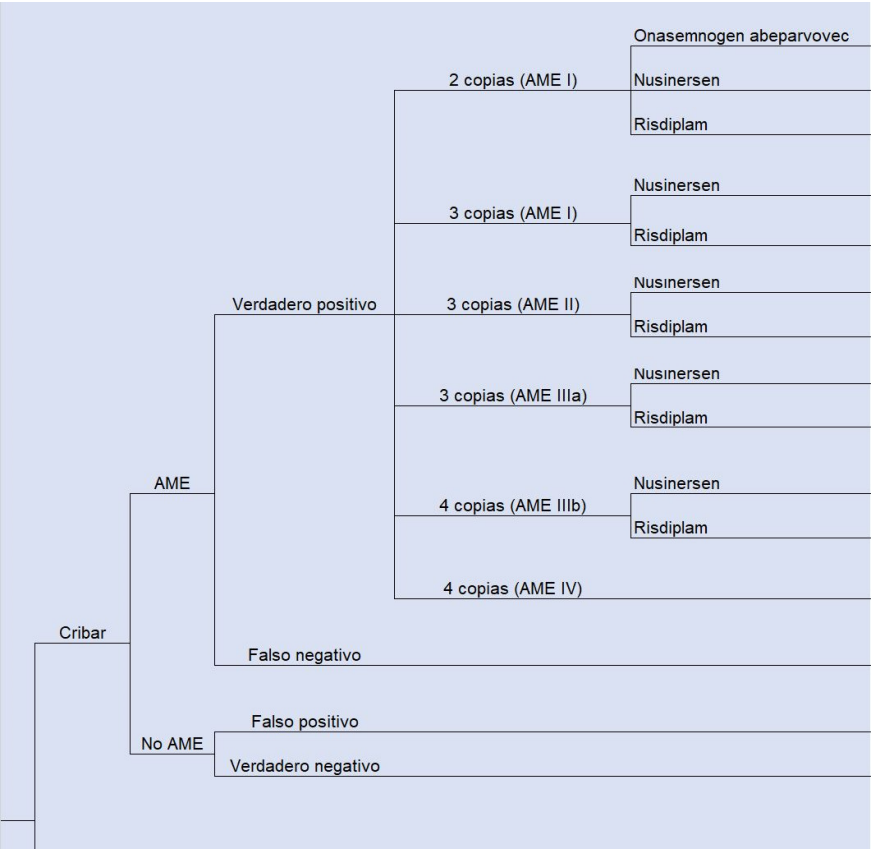
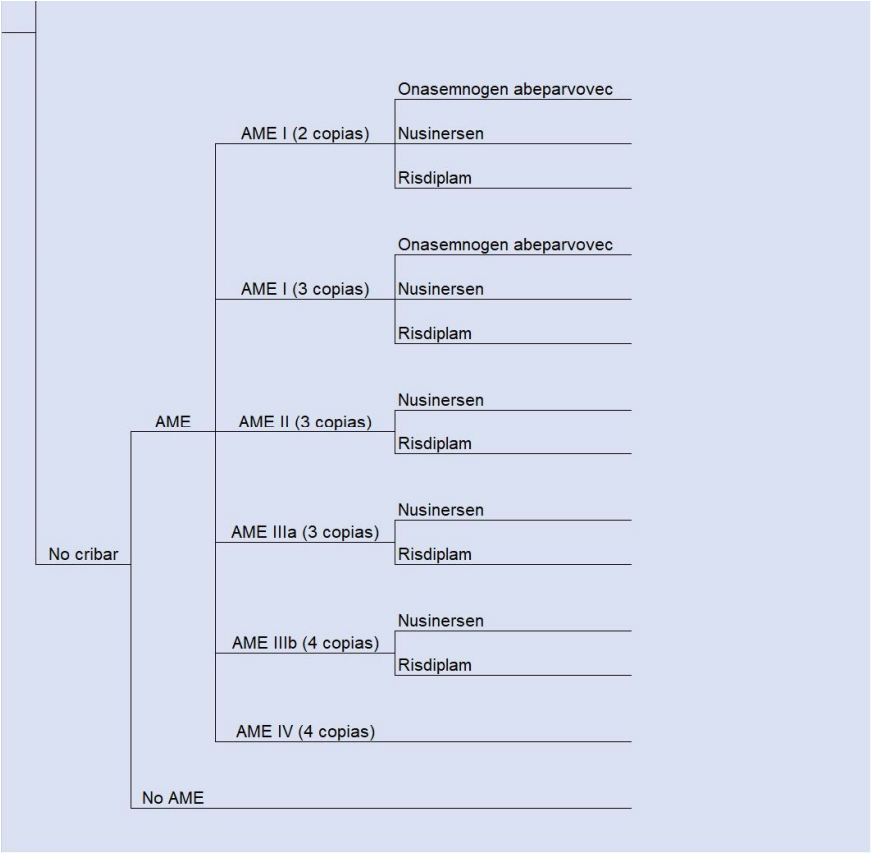


Figura 1b) No cribar la AME



Modelo de Markov

El modelo de Markov (Figura 2) representa el periodo de tiempo desde el inicio del tratamiento de la AME hasta el final de la vida del sujeto, y por tanto incluye tratamiento y seguimiento del paciente en ambas alternativas en comparación. A falta de información en contra, en ambas alternativas suponemos que los pacientes reciben similar patrón de tratamiento con medicamentos modificadores de la enfermedad (salvo por aquellos casos en los que no esté indicado y financiado en España), de modo que en realidad comparamos cribar y tratar frente a no cribar y tratar cuando aparecen síntomas.

El modelo consta de 7 estados de salud determinados según progresión de la función motora del paciente: sin síntomas (inicialmente todos los pacientes parten de la situación sin síntomas), no sedestación; sedestación (sin bipedestación); bipedestación (incluye ambulación); pérdida de bipedestación; pérdida de sedestación; muerte.

Los ciclos del modelo de Markov son semestrales de modo que un sujeto pasará de un estado a otro con determinada probabilidad al cabo de seis meses y permanecerá en cada estado al menos seis meses. La probabilidad de pasar de un estado a otro dependerá del tipo de AME (de si hay síntomas o no, del tipo de síntomas, y del número de copias), del tratamiento recibido y del curso natural de la enfermedad.

En la alternativa ‘no cribar’ el diagnóstico y el inicio del tratamiento se producen en el mismo ciclo. En la alternativa ‘cribar’ el cribado, el diagnóstico y el inicio del tratamiento se producen en el mismo ciclo. La diferencia entre las alternativas radica fundamentalmente en el momento y modo de llegar al diagnóstico. Esto implica:

- Sin cribado: el diagnóstico llega tras la aparición de síntomas; dependiendo del tipo de síntomas y de la edad a la que aparezcan el paciente tendría un tipo u otro de AME.
- Con cribado: el diagnóstico se puede adelantar a la aparición de síntomas; el tratamiento temprano en pacientes asintomáticos puede tener efectos beneficiosos sobre la salud; suponemos que el tratamiento elegido se hará en función del número de copias de *SMN2* y no del tipo de AME, puesto que este es desconocido salvo en pacientes con AME tipo I ya que su debut es muy temprano en un número importante de ellos.

El paso de un estado a otro es progresivo y relativamente lento, de modo que, por ejemplo, no se puede pasar del estado ‘no sedestación’ al

estado ‘bipedestación’ directamente tras un ciclo como puede verse en la Figura 2. Desde cualquier estado se puede pasar al estado ‘muerte’, que es el único estado absorbente en este modelo.

La figura 2 pretende representar en una sola imagen la potencial evolución de los tres tipos de AME, tanto para el caso con cribado, como para el caso sin cribado. Para algunos tipos de AME determinados estados solo serán posibles bajo la alternativa con cribado, es decir, con tratamiento temprano antes de síntomas, de acuerdo a las evidencias encontradas por los ensayos clínicos. Por ejemplo, solo algunos pacientes tratados de forma temprana con AME tipo I llegarán a caminar y por tanto podrán sufrir la pérdida de esa capacidad, mientras que los pacientes con AME tipo I tratados tardíamente no llegarán a caminar (véase apartado de efectividad a continuación). En pacientes con AME tipo III la efectividad del tratamiento se traduce en la ausencia de pérdida de la capacidad de bipedestación.

En la alternativa sin cribado, la entrada de los sujetos en el modelo dependerá del tipo de AME, es decir, de los síntomas y de la edad en la que se manifiestan los síntomas por primera vez. Esto ocurrirá mucho antes en la AME tipo I que en la AME tipo III. Suponemos que los pacientes con AME tipo I desarrollan síntomas de no sedestación en el primer semestre de vida; suponemos que los pacientes con AME tipo II desarrollan síntomas de no bipedestación entre el segundo semestre y el tercer semestre de vida; suponemos que los pacientes con AME tipo III desarrollan síntomas entre los 18 meses de vida (AME tipo IIIa se define antes de los 36 meses) y la vida adulta (véase Tabla 1).

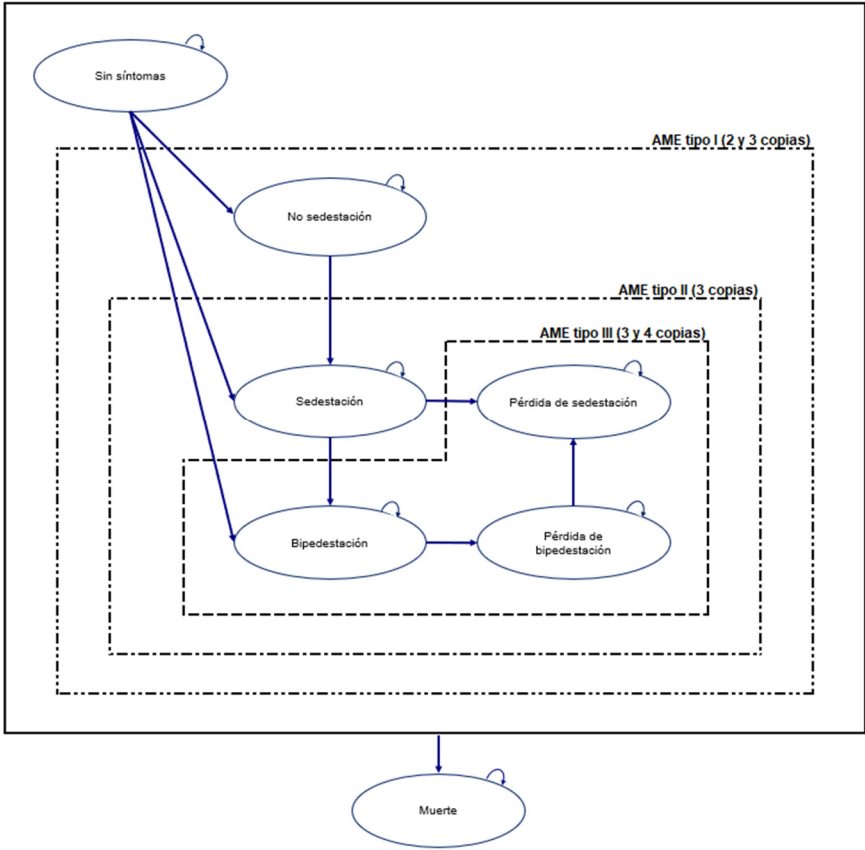
En la alternativa con cribado, la entrada de los sujetos en el modelo ocurrirá en el primer semestre de vida tras el cribado y diagnóstico de todos los sujetos, independientemente de la aparición o no de síntomas. Reciben alguno de los tratamientos modificadores de la enfermedad, dependiendo del número de copias del gen *SMN2* según determine la prueba genética, en el mismo ciclo donde fueron diagnosticados. Algunos pacientes habrán desarrollado síntomas en el momento del diagnóstico / inicio del tratamiento, sin embargo, suponemos en el modelo que esta circunstancia no se da. Otros recibirán tratamiento sin que se sepa a ciencia cierta el tipo de AME que hubieran desarrollado si no hubieran recibido tratamiento. En estos casos supondremos una distribución de tratamientos / tipos de AME equivalente a la supuesta en la otra alternativa.

El tratamiento efectivo permitirá mejorar los síntomas del paciente hasta el punto de progresar a mejores estados de salud. Se procederá a suspender el tratamiento y el coste y las probabilidades de progresión se

corresponderán con los estimados con anterioridad a la aparición de los nuevos medicamentos en los siguientes casos: a criterio médico por efecto insuficiente, empeoramiento o pérdida de efecto (a partir de datos de farmacovigilancia). En el modelo también se han considerado aquellos pacientes que, por algún motivo, no reciben ninguno de los tres nuevos tratamientos: 1) bien porque no tengan síntomas, 2) bien porque teniendo síntomas no cumplen con criterios de inclusión y sí cumplen con criterios de exclusión para la recepción de cada uno de los medicamentos según protocolo, o 3) bien porque habiendo recibido algunos de los tratamientos se vieron obligados a discontinuar por aparición de complicaciones o eventos adversos graves o de pérdida del efecto.

Suponemos que estos pacientes evolucionarán de acuerdo al curso natural de la enfermedad y recibirán el trato que se le daba a todos los pacientes con diagnóstico de AME antes de que fueran autorizados los nuevos medicamentos modificadores de la enfermedad.

Figura 2. Modelo de Markov de representación la evolución de la AME desde diagnóstico hasta el fallecimiento.



Efectividad y otros parámetros clínicos

Según estudios internacionales la incidencia de la AME (tipos I a IV) es de un caso por 8932 (1). Este es el valor utilizado en el modelo que luego es modificado en el análisis de sensibilidad.

Los estudios comparativos de la efectividad del cribado frente al no cribado son escasos y de baja calidad (1) por lo que las probabilidades de transitar entre estados se obtienen de a) los brazos intervenidos con principio activo en los ensayos clínicos donde se evaluó el tratamiento con los tres medicamentos modificadores de la enfermedad: los ensayos NURTURE (87), SPR1NT (88,89), y RAINBOWFISH (90) donde se evaluaba el tratamiento temprano antes de síntomas para la alternativa ‘con cribado’; y los ensayos ENDEAR (91), CHERISH (92), STR1VE (93), FIREFISH (94,95) y SUNFISH (96,97) donde se evaluaba el tratamiento de pacientes con diagnóstico a partir de síntomas para la alternativa ‘sin cribado’; b) directamente de revisiones que sintetizaban los resultados de los ensayos clínicos; c) o de otros estudios observacionales.

La confianza en los resultados del coste-efectividad del cribado a corto plazo descansan sobre la evidencia del tratamiento con las nuevas terapias para aproximadamente dos años, que es la duración de los ensayos clínicos donde se evaluaba OA, nusinersen y risdiplam. Para el largo plazo, se dispone de algunos estudios observacionales, aunque es pronto para conocer el efecto a largo plazo de estos medicamentos (empiezan a observarse escoliosis en sujetos que de no ser por el tratamiento no habrían sobrevivido lo suficiente para tener esas escoliosis (98)). Se desconoce además si el efecto obtenido gracias al tratamiento al cabo de dos años se mantendrá en el largo plazo o si, por el contrario, se desvanecerá para todos o para algunos pacientes a partir de un determinado momento. Por este motivo se han considerado una serie de escenarios, que se describen a continuación y se esquematizan en el Anexo 4:

- 1) Escenario 1: Un escenario donde la efectividad encontrada en los ensayos clínicos a corto plazo se mantiene a largo plazo, es decir, toda la vida del paciente (donde la probabilidad de pérdida de sedestación y pérdida de bipedestación es cero y por tanto no hay discontinuación de tratamiento).
- 2) Escenario 2: Y otro escenario donde, tras los dos primeros años de tratamiento, existe la posibilidad de que esta efectividad se pierda para algunos pacientes. Suponemos que en el caso de los sujetos con AME tipo II y III no manifestada en tratamiento desde el cribado, este

desvanecimiento se produce, no a los dos años de iniciado el tratamiento, sino a partir del momento en el que se hubiera producido el debut según el tipo de AME. Las probabilidades de pérdida de sedestación y pérdida de bipedestación se fundamentan en supuestos basados en diversas fuentes.

En cuanto a la probabilidad de pasar al estado muerte, en pacientes con tratamiento esta probabilidad proviene de los ensayos clínicos en el corto plazo, y en el largo plazo de la mayor probabilidad de mortalidad, sea esta la recogida en el ensayo o la probabilidad de fallecer de la población general en función de la edad. Esto último se obtiene de las tasas de mortalidad de la población general (por sexo y edad) según las estadísticas oficiales para el año 2022 (34).

Las probabilidades utilizadas en el modelo son estimaciones a partir de datos encontrados en la literatura (tasas a menudo) para distintos periodos de tiempo. Se han ajustado a probabilidades semestrales mediante las fórmulas recomendadas según métodos aceptados (99).

Utilidades

Una revisión rápida de la literatura permitió identificar algunos valores de utilidades en pacientes con AME en España (100): 0.158 en una muestra conformada por 10% de tipo I, 74% de tipo II y 16% de tipo III; -0.012 en aquellos pacientes con AME tipo II (N=60). Estos valores son compatibles con los hallazgos de una revisión sistemática de la calidad de vida en pacientes con AME (101) donde las utilidades (mediante EQ-5D-3L) estimadas para AME tipo I, II y III fue 0.16 y para AME tipo II fue -0.01. No obstante, una revisión sistemática más actual muestra los diferentes valores obtenidos utilizando distintos métodos e instrumentos y para una mayor variedad de estados de salud (102). En vista de la falta de datos por estados de salud tal y como serían necesarios para nuestro modelo, y por razones de comparabilidad con otras evaluaciones económicas (véase apartado IV.1), incluida la evaluación económica del cribado de la IDCG (2), se han escogido para este análisis las utilidades empleadas por Shih et al. (103) en su evaluación económica del cribado conjunto de AME e IDCG. Se asume que el estado 'sedestación' y el estado 'pérdida de bipedestación' equivalen en términos de utilidad; y que el estado de 'no sedestación' y el estado de 'pérdida de sedestación' equivalen en términos de utilidad.

Valores alternativos son probados en el análisis de sensibilidad determinístico.

Uso de recursos y costes

El coste de la fase de cribado comprende el coste de la prueba de cribado, el coste del técnico de laboratorio y el coste del equipamiento, todos ellos comunes al cribado neonatal de la IDCG y ya descritos en un apartado anterior (III.2.1. Características comunes a ambos modelos).

El coste de diagnóstico (diagnóstico de AME, determinación de número de copias, etc.) es común a ambas alternativas en comparación e incluye la prueba genética confirmatoria, otras pruebas, y dos visitas con el especialista, una para exploración y ordenar pruebas y otra para la comunicación de resultados.

El coste del tratamiento difiere dependiendo del medicamento elegido. Suponemos que un paciente con AME solo recibe uno de los tres medicamentos modificadores de la enfermedad, es decir, se descartan combinaciones de tratamientos o que un paciente pueda recibir un segundo tratamiento después de haber recibido uno anteriormente. Este supuesto se basa en los actuales protocolos que no mencionan la posibilidad de combinar medicamentos (85,86), aunque estos se estén dando según la literatura internacional.

El tratamiento con OA (terapia génica) consiste en una sola infusión intravenosa en el momento del diagnóstico tras comprobar que el paciente cumple con criterios. Esto implica en términos de uso de recursos sanitarios: un ingreso hospitalario, la infusión, tratamiento con corticoides (prednisolona oral durante 2 meses) para disminuir la inflamación asociada a la terapia génica e inmunosupresores, visitas de seguimiento (con mayor frecuencia en los 3 primeros meses tras la infusión). Dado el elevado coste de la terapia génica todos estos otros costes son relativamente pequeños y, por tanto, no se incluyen en el análisis.

El tratamiento con nusinersen consiste en inyecciones intratecales (que deben ser administradas por un profesional con experiencia en la técnica), 6 veces el primer año y cada cuatro meses en años sucesivos, y que podrían requerir ingreso. El tratamiento con risdiplam es oral y varía dependiendo del peso y la edad del sujeto. Se asume que tanto el tratamiento con nusinersen como el tratamiento con risdiplam duran toda la vida, salvo que se discontinúe por algún motivo.

La probabilidad de discontinuación del tratamiento proviene los ensayos clínicos. En el análisis de sensibilidad son probados los valores facilitados por la Dirección General de Farmacia del Ministerio (datos de farmacovigilancia) [comunicación personal por email]. Hasta la aparición de estos tratamientos el coste sanitario estándar de un paciente con AME incluía seguimiento a lo largo de la vida, coste de cuidados de soporte,

tratamiento de escoliosis, cuidados críticos, etc. En España varios autores han estimado el coste de la AME (100,104). Este coste es utilizado en este informe como el coste de aquellos pacientes que, por el motivo que sea, en determinado momento no reciben ninguno de los tres tratamientos modificadores de la enfermedad. Por otro lado, puesto que no hay pruebas robustas acerca del efecto de la introducción de los nuevos medicamentos para la AME sobre el uso de recursos sanitarios, sobre si este aumenta o disminuye (1,105), suponemos que el coste del seguimiento de los pacientes en tratamiento con alguno de los tres medicamentos modificadores de la enfermedad, tanto en la rama de cribado como en la rama de no cribado, se limita al coste asociado a estos tratamientos. De esta manera se evita la sobreestimación del coste a sabiendas de que se infravalore el efecto sobre los costes a largo plazo. En el análisis de sensibilidad se probó la adición, en ambas ramas, del coste habitual de gestión de las enfermedades que suponemos equivalente al estimado para esta población con anterioridad a la aparición de los tratamientos.

Valores alternativos del uso de recursos y de los costes son probados en el análisis de sensibilidad determinístico.

Análisis de sensibilidad

Como se dijo anteriormente, se presentan resultados para varios escenarios dependiendo de la utilización de los tres tratamientos disponibles (7 escenarios A, B, C, D, E, F, G) y del potencial mantenimiento o no del efecto de los tratamientos más allá del corto plazo evidenciado en los ensayos clínicos (escenarios 1 y 2), y se presentan resultados para 4 horizontes temporales.

Además de este análisis de escenarios que suple la ausencia de un único caso base y, ante la posible incertidumbre de los valores de los parámetros, se realizaron varios análisis de sensibilidad con el objeto de conocer la robustez de los resultados del coste-efectividad del cribado neonatal de la AME. De forma determinística se variaron todos los parámetros incluidos en el modelo partiendo del escenario 1, por ser el único del que se conocen valores basados en pruebas disponibles, es decir, no se realiza análisis de sensibilidad determinístico sobre el escenario hipotético 2. Además, a falta de datos de la vida real, el análisis de sensibilidad se aplicará sobre el escenario terapéutico más favorable al cribado con el fin de poder observar el efecto de los parámetros sobre los resultados. A este caso se le llamará 'caso de referencia' en este informe. Se probarán valores identificados o basados en fuentes de información variadas, además de probar costes y utilidades iguales a

más/menos el 20% del valor basal, y probabilidades iguales a más/menos el 10% del valor basal. En tercer lugar, se exploran los valores umbrales de los costes de la prueba de cribado y de los tratamientos modificadores de la enfermedad que harían que el cribado sea coste-efectivo. Los valores utilizados pueden verse en el apartado de resultados.

III.2.3. Modelización del cribado neonatal de la IDCG

Elección del tipo de modelo

El modelo elegido para representar el curso de la enfermedad fue un árbol de decisión. Se reutilizó la adaptación a nuestro contexto de la evaluación económica de Chilcott, Bessey, et al. de la Universidad de Sheffield (25). Como ya se ha mencionado anteriormente, esta adaptación fue realizada en 2019 como parte del plan de trabajo de SESCS-RedETS (2). De esta manera se aprovecha un trabajo previo ya validado. Para más información sobre este modelo se sugiere consultar el informe publicado en 2019 (2).

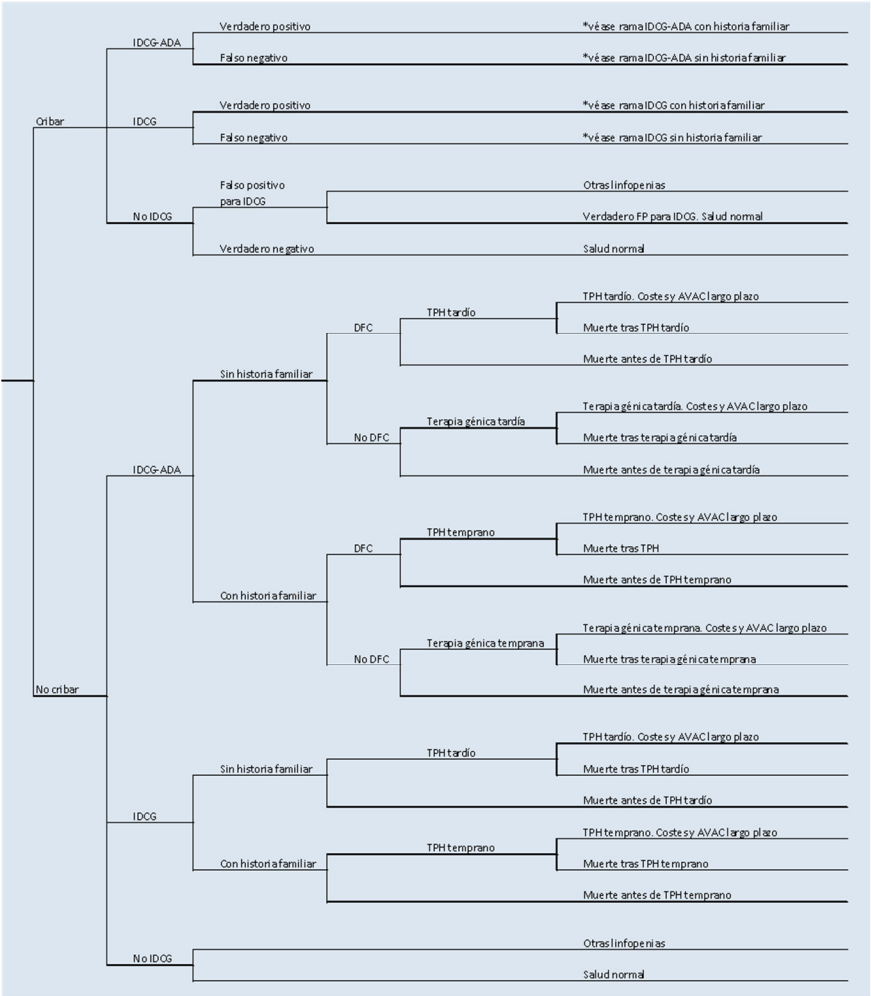
Estructura y supuestos del modelo

La estructura y supuestos del modelo permanecen inalterados con respecto a lo expuesto en el anterior informe (2). El modelo (Figura 3) representa el curso de la enfermedad desde el nacimiento hasta la muerte del sujeto, incluyendo las fases de cribado o no cribado, diagnóstico, y tratamiento (TES, terapia génica, TPH), y tiene en cuenta la epidemiología de la enfermedad, sus consecuencias tanto si es diagnosticada y tratada de forma temprana como si no lo es, en términos de costes y efectos sobre la salud.

Efectividad y otros parámetros clínicos

Como resultado de una revisión rápida de la literatura y de una consulta con expertos del programa de cribado de la IDCG en Cataluña, la mayor parte de los parámetros coinciden con los utilizados en el anterior informe del coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG (2). Únicamente se actualizan las tasas de mortalidad de la población general (por sexo y edad) según las estadísticas oficiales para el año 2022 (34) y la incidencia de la IDCG. Según los datos más recientes del programa de cribado y de diversos estudios piloto (no publicados) en Cataluña, la incidencia de la IDCG está en torno a 1:60 000 (3) [comunicación personal].

Figura 3. Árbol de decisión que representa el curso de la IDCG con y sin cribado neonatal



Utilidades

Se aplicaron dos utilidades distintas dependiendo de si el diagnóstico fue temprano o tardío, siendo la utilidad del primer caso superior a la utilidad del segundo caso. Se actualizó la búsqueda de utilidades realizada para el anterior informe del coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG (2) y no se identificaron nuevos estudios que justificaran cambiar los valores utilizados anteriormente.

Uso de recursos y costes

Entre los costes directos sanitarios se incluyó, en primer lugar, el coste variable de la prueba de cribado derivado de la existencia de presuntos positivos y la necesidad de utilizar una serie de recursos sanitarios extra (citometría de flujo, consulta inmunología). Este coste no se incluyó en el coste común del cribado conjunto de AME e IDCG. Otros costes incluidos son el coste de diagnóstico de IDCG, variantes y otros síndromes, seguimiento a lo largo de la vida, coste de trasplante y de terapia génica, coste de cuidados críticos y otros tratamientos, coste de retraso en el desarrollo, etc.

La información sobre el uso de recursos del anterior informe del coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG se considera válida para este. Una parte de los costes unitarios no se actualizó al confirmarse que siguen siendo actuales los utilizados en ese anterior informe (precio de pruebas, por ejemplo). Otros costes sí se actualizaron por IPC o citando fuentes más recientes. Los costes agregados han variado debido a las variaciones en los costes unitarios.

III.3. Análisis de impacto presupuestario

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

Se estima el impacto presupuestario bruto del escenario actual mayoritario en España, es decir, en el que el programa de cribado neonatal no incluye la AME ni la IDCG pero los pacientes son tratados una vez presentan síntomas, y de un escenario hipotético en el que se añaden estas dos enfermedades al programa de cribado neonatal en todo el SNS de forma que los pacientes son tratados antes de presentar síntomas. A partir de estas dos estimaciones se calcula la diferencia o impacto presupuestario neto anual y acumulado para un horizonte temporal de 5 años tras la implementación del programa.

Se parte del número de nacimientos en España en 2022 y se asume que se mantiene constante esta cifra para cada uno de los 5 años modelados. Se asume que el 100% de los recién nacidos son incorporados al programa de cribado neonatal en el marco del SNS desde el principio. Para cada año se estima el coste acumulado de cada nueva

cohorte de nacidos, de modo que en el primer año solo se tiene en cuenta el coste de los nacidos ese año, mientras que en el segundo año se contabiliza el coste del segundo año de la primera cohorte y el coste del primer año de la segunda cohorte, y así sucesivamente.

El análisis utiliza los mismos valores empleados en el análisis coste-efectividad con la excepción de la tasa de descuento. En el análisis de impacto presupuestario no se aplican tasas de descuento (o se aplica una tasa de descuento del 0%) tal y como recomiendan las guías metodológicas (106). Dado que el análisis coste-efectividad presenta resultados para varios escenarios en función del uso de medicamentos, para el análisis de impacto presupuestario se escoge uno de los escenarios y se estima su impacto asociado.

Los costes se expresan en euros de 2022.

III.4. Participación de pacientes, sociedades científicas e industria

III.4.1. Participación de pacientes

La implicación de personas afectadas por la tecnología a evaluar se planteó desde el inicio del proceso de evaluación con el objetivo de que pudieran realizar aportaciones sobre los aspectos relevantes para ellos. Se contactó con asociaciones de pacientes relacionadas directamente con los dos problemas de salud, esto es, la Asociación Española de Déficits Inmunitarios Primarios (AEDIP), la Fundación de Atrofia Muscular Espinal (Fundame), la Federación Española de Enfermos Neuromusculares (ASEM) y la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER). Respondieron a la llamada, y designaron a un representante para la revisión preliminar del informe, las siguientes asociaciones: Fundame, ASEM, y FEDER (esta última delegó en las anteriores).

III.4.2. Participación de profesionales sanitarios

Complementariamente, se difundió el propósito de realizar este informe entre las sociedades científicas cuya actividad profesional tuviera relación con la tecnología a evaluar o el problema de salud. Se invitó a participar a las siguientes sociedades científicas profesionales: Asociación Española de Pediatría (AEP), Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP), Sociedad Española de Neurología (SEN), Sociedad Española de

Neonatología (SENEO), y Comisión de Diagnóstico Perinatal de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQCML-DP). Respondieron a la llamada, y designaron a un representante para la revisión preliminar del informe, las siguientes asociaciones: AEP y SENEP (representadas por el mismo profesional), SEN, SEQCML-DP.

Los profesionales propuestos por las distintas sociedades científicas tuvieron la oportunidad de revisar el informe antes de su publicación.

III.4.3. Participación de la industria

La realización de este informe también se comunicó a las empresas productoras de kits de cribado (Revvity (antes PerkinElmer), Roche Diagnostics y ImmunoIVD), a las cuales se les ofreció la oportunidad de revisar el informe final y efectuar alegaciones al mismo.

III.5. Revisión externa

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de reconocidos expertos en el tema para asegurar su calidad, precisión y validez. Lamentablemente solo un revisor externo pudo completar la actividad. Afortunadamente se contó con la revisión de expertos representantes de sociedades científicas y de pacientes.

A los revisores se les solicitó que aportaran todos aquellos cambios o modificaciones que consideraran oportunos, debiendo estar sustentados en evidencia científica y acompañados de la bibliografía correspondiente. Al final del informe se incluyen comentarios y respuestas de agentes consultados y de revisores externos.

IV. Resultados

IV.1. Resultados de la revisión sistemática

IV.1.1. Resultados de la búsqueda

La búsqueda sistemática para esta revisión se insertó dentro de una búsqueda sistemática más amplia que también buscaba estudios relevantes para la efectividad clínica (capítulo 5 en informe de HIQA (1)) del cribado neonatal de la AME. Esta revisión de la efectividad clínica no atañe al presente informe y por tanto no se incluyen aquí sus resultados. Después de revisar los títulos y resúmenes, cinco evaluaciones económicas cumplieron con los criterios de inclusión para esta revisión sistemática de efectividad económica (80–82,107,108). La actualización de la búsqueda permitió identificar una evaluación económica adicional publicada en 2024 (79). Las estrategias de búsqueda y los resultados de la búsqueda actualizada se recogen en el Anexo 5. Una evaluación económica publicada con posterioridad e identificada gracias a expertos fue añadida a la síntesis (109). Los detalles del proceso de selección de estudios se presentan en el diagrama de flujo PRISMA en el Anexo 6.

Se presentan por separado las evidencias del coste-efectividad del cribado neonatal de la AME únicamente y las evidencias del coste-efectividad del cribado neonatal de la AME y de IDCG de forma conjunta.

IV.1.2. Características de los estudios sobre el coste-efectividad del cribado de la AME

Cuatro de los seis estudios identificados fueron realizados en Europa (79,81,82,109), uno en Canadá (108), uno en Australia (80) y uno en Estados Unidos (107); ninguno fue realizado en España. Todos los estudios incluidos fueron evaluaciones económicas basadas en modelos. Cinco estudios presentaron resultados tanto de un análisis de coste-utilidad (ACU) como de un análisis de coste-efectividad (ACE) (79,81,82,107,109), y un estudio presentó resultados en términos del coste por AVAC ganado únicamente (80). Un ACE expresó los costes en relación con una serie de medidas de resultado, esto es, el coste por caso

detectado, el coste por caso adicional detectado y el coste por mes de retraso diagnóstico evitado (108).

Tres de los estudios fueron financiados por los fabricantes de tratamientos modificadores de la enfermedad (AME) (81,82,109).

Población de pacientes y trayectoria clínica

En cuatro estudios, el modelo asumió que la qPCR se utilizaba para detectar la delección homocigota del gen *SMN1* en la cohorte examinada. Se asumió que los pacientes con delección homocigota de *SMN1* se sometían a pruebas de confirmación posteriores utilizando reacción en cadena de la polimerasa digital en gotas (ddPCR) o MLPA, incluida la cuantificación del número de copias del gen *SMN2* (80–82,103,108). Se asumió que los casos de AME causados por variantes heterocigotas compuestas de *SMN1* eran indetectables debido a limitaciones de la metodología del testeo (80–82,103,108,109). El método de testeo no se informó claramente en dos estudios (79,107). En tres estudios, los autores indicaron que la adición de AME al panel del cribado neonatal probablemente estaría asociada con un consumo de recursos adicional insignificante. Esto se debió a que se asumió que la AME se identificaría utilizando el mismo equipo utilizado para detectar otras afecciones ya incluidas en el programa de cribado neonatal, es decir, la IDCG y agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA) (103,107,108). Se proporcionan más detalles sobre los componentes y el coste de las estrategias de cribado en el Anexo 7.

De los seis ACU, un estudio consideró un programa de cribado neonatal para la AME de inicio infantil únicamente (es decir, solo AME tipo I) (107). El estudio belga, por su parte, no indica explícitamente la proporción de pacientes por tipo de AME o número de copias (79). Los otros cuatro estudios consideraron a todos los pacientes con una delección homocigota de *SMN1* (es decir, todos los tipos de AME resultantes de una delección homocigota) (Tabla 4). No estaba claro si los estudios consideraron el potencial incremento de la incidencia de AME después de la introducción del cribado.

En los estudios que consideraban a todos los pacientes con una delección homocigota de *SMN1*, los modelos asumían que solo los pacientes con AME tipo I, II o III presentarían síntomas en la cohorte de comparación; los costes y resultados para los casos que se presentaban sintomáticamente con AME tipo IV no se informaron. Para la cohorte cribada, el diagnóstico y el tratamiento posteriores de la AME se basaron en el número de copias de *SMN2*.

Las suposiciones sobre el genotipo de AME en la cohorte cribada variaron entre los estudios. En un ACU basada en el contexto australiano, los casos presintomáticos con cuatro o más copias de *SMN2* no se informaron como pruebas de cribado positivas. Este modelo se basó en los resultados de un estudio piloto de un año en Nueva Gales del Sur y el Territorio de la Capital Australiana que había utilizado este enfoque, cuya justificación fue la incertidumbre clínica sobre el curso de la enfermedad en estas personas junto con la falta de disponibilidad de una opción de tratamiento adecuada para tales personas en Australia en ese momento. (80). En tres estudios se asumió que los pacientes con AME y de dos a cuatro copias de *SMN2* serían clasificados como un resultado positivo en el cribado y requerirían tratamiento posterior informado por el número de copias del gen *SMN2* (Tabla 5) (81,82,109). Sin embargo, no estaba claro cómo se manejaban los pacientes con delección homocigota de *SMN1* y con una copia o con más de cuatro copias de *SMN2*.

En el estudio belga (79), los pacientes se clasifican según su función motora, no según el número de copias o el tipo de AME. Los datos provienen de estudios observacionales realizados en Bélgica: pacientes tratados tras síntomas después de 2.5 meses y pacientes identificados gracias al programa de cribado implementado en el sur del país y que empezaron tratamiento antes de los 2 meses de edad.

Tratamientos

Seis de los siete estudios incluidos consideraron los costes y las consecuencias para la salud del tratamiento de la AME (79–82,107,109). Los tratamientos asumidos para la AME variaron considerablemente entre estos estudios, reflejando cambios en el tiempo en el desarrollo de medicamentos y el reembolso (Tabla 5). Los primeros estudios contenían solo una opción de tratamiento o consideraban múltiples análisis de caso base en los que la cohorte diagnosticada con AME era tratada exclusivamente con nusinersen o con OA (en lugar de una combinación de tratamientos informada por el diagnóstico clínico y/o los criterios de reembolso) (107,108). En cuatro estudios, después de obtener un resultado positivo en la prueba de cribado, el tratamiento posterior se basaba en las opciones de tratamiento disponibles en el momento del análisis, con la proporción relativa de pacientes que recibían cada tratamiento informada por la opinión de expertos (81,82,109) o por estudios observacionales locales (79).

Los supuestos relacionados con el genotipo de AME en la cohorte de AME cribada o el fenotipo de AME entre los pacientes con presentación sintomática, y las opciones de tratamiento asociadas, tienen

importantes implicaciones para las estimaciones de los costes a largo plazo. Diferentes estrategias de tratamiento estuvieron asociadas con requisitos considerablemente diferentes en términos de utilización de atención médica y costes. Las características de las estrategias de tratamiento se presentan en la Tabla 5.

Eficacia del tratamiento

Los seis ACU asumieron que un tratamiento temprano estaba asociado con mejores resultados clínicos. Hay datos limitados que comparen directamente los resultados del cribado y el tratamiento posterior con la presentación sintomática o clínica solamente. Cinco de los seis estudios utilizaron datos de un solo brazo de ensayos clínicos de tratamientos farmacológicos en pacientes presintomáticos y sintomáticos como un sustituto de los resultados del cribado y de la presentación clínica, respectivamente. El quinto ACU utilizó datos de la vida real de estudios observacionales belgas, incluido el programa de cribado (79).

En un estudio publicado en 2020 se adoptó un enfoque conservador de modo que, en el análisis del caso base, se acumularon AVAC adicionales en la cohorte cribada debido a una reducción en el tiempo hasta el tratamiento únicamente. En un análisis secundario, los autores asumieron que un tratamiento temprano está asociado con mejores resultados de salud basados en datos de eficacia para nusinersen del ensayo ENDEAR (91). Aunque los datos son limitados, hay evidencia que sugiere mejores resultados clínicos con un tratamiento temprano. Por lo tanto, para los propósitos de esta revisión, se consideró que el análisis secundario era el más apropiado.

En dos estudios se utilizaron datos de eficacia para nusinersen del ensayo NURTURE (87) como un sustituto de la identificación presintomática temprana después del cribado, bajo la suposición inherente de que todos los casos examinados serían presintomáticos en el momento de inicio del tratamiento (80,81). Cabe destacar que la misma eficacia se aplicó para el tratamiento con nusinersen o con OA, debido a la ausencia de datos de eficacia de OA en el momento del análisis (80,81). Se utilizaron datos de ensayos en pacientes sintomáticos para modelar los resultados asociados con el inicio del tratamiento tardío.

Dos estudios, uno realizado en el Reino Unido (82) y otro en Italia (109), utilizaron datos de los ensayos SPR1NT (eficacia de OA), (88,89) NURTURE (eficacia de nusinersen) (91) y RAINBOWFISH (eficacia de risdiplam) (110) para estimar los resultados esperados del tratamiento asociado con el tratamiento presintomático. Cabe destacar que los autores asumieron que aproximadamente el 40% de los pacientes con

dos copias de SMN2 serían sintomáticos en el momento del inicio del tratamiento en la cohorte de cribado, basado en la opinión de expertos. Para estos pacientes se asumió la trayectoria clínica de un paciente con AME tipo III. Los parámetros clínicos para la cohorte sin cribado se basaron en ensayos clínicos en pacientes detectados sintomáticamente.

En la evaluación económica belga (79), la evolución en el corto plazo (30 meses) fue la observada en población belga, mientras que para la evolución en el largo plazo se supuso que el hito motor alcanzado al final del modelo a corto plazo se mantenía hasta la muerte.

Tabla 4. Características de las poblaciones de estudio en las evaluaciones económicas incluidas

Estudio País	Población	Incidencia (por nacidos vivos) / Prevalencia*	Fenotipo de AME (%) (cuadro sintomático)					Número de copias de SMN2 (%) † (detectado mediante el cribado neonatal)			
			0	I	II	III	IV	1	2	3	4
Dangouloff 2024 (79) Bélgica	N=55 (12 identificados por cribado y 43 por síntomas)	Incidencia: 1 de cada 13 333	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Ghetti 2024 (109) Italia	N=400 000 recién nacidos en Italia (2020)	Prevalencia al nacimiento: 9.4 por 100 000	NI	58	29	13	NI	NI	45**	33	22
INESSS 2021(108) Canadá (Quebec)	Población neonatal que participa en el Programa de Cribado Neonatal de Quebec	Incidencia: 1 de cada 12 281	1.2	58.9	20.0	18.7	1.0	5.3	47.3	36.8	10.1
Jalali 2020 (107) Estados Unidos	Población infantil, AME tipo I	Prevalencia (sic): 0.94 por 10 000 (intervalo de 0.36 a 0.83)	NA	60	NA	NA	NA	NI	NI	NI	NI
Shih 2021(80,103) Australia, (Nueva Gales del Sur / Territorio de la Capital Australiana)	Recién nacidos	Incidencia: 1 de cada 10 989	NI	58	29	13	NI	0	69	31	0
Velikanova 2022 (81) Países Bajos	N = 169 680 recién nacidos en los Países Bajos (2019)	Incidencia: 1 de cada 10 000	NI	58	29	13	NI	NI	45	33	22
Weidlich 2023 (82) Inglaterra	N = 585 195 recién nacidos en Inglaterra y Gales (2021)	Incidencia: 1 de cada 10 000	NI	58	29	13	NI	NI	46.7**	25	28.3

AME: Atrofia muscular espinal; NA: No aplica; NI: No informado; SMN: Gen *Survival of Motor Neuron*.

* Todos los informes utilizaron un único valor de incidencia, lo que sugiere una suposición de que la incidencia / prevalencia no cambia después de la implementación del cribado.

† Según la información proporcionada, ningún estudio modeló pacientes con más de cuatro copias de SMN2.

** Según la opinión de expertos, se asumió que el 40% de los pacientes con dos copias de SMN2 serían sintomáticos para el momento en que recibieran tratamiento (antes de los 6 meses de edad).

Tabla 5. Características de la estrategia de tratamiento en las evaluaciones económicas incluidas

Autor	Tipo de tratamiento (porcentaje de mezcla de tratamientos)	Administración	Coste del medicamento por dosis (excluyendo la utilización de atención médica asociada), en euros de España de 2022 *
Dangouloff 2024 (79)	Cribado: 50% nusinersen, 33.33% risdiplam, 16.66% OA † Sin cribado: 72.1% nusinersen, 25.6% risdiplam, 4.7% OA †	OA: una vez Nusinersen: Seis inyecciones en el primer año y 3 por año a partir de entonces Risdiplam: NI	OA: 1 484 878 € Nusinersen: 70 003 € Risdiplam: NI por dosis (229 114 € por año)
Ghetti 2024 (109)	Cribado <u>Detectado presintómicamente:</u> 2 copias de SMN2: 90% OA, 6% nusinersen, 4% risdiplam 3 copias de SMN2: 85% OA, 9% nusinersen, 6% risdiplam 4 copias SMN2: 0% OA, 50% nusinersen, 50% risdiplam <u>Pacientes identificados mediante cribado, pero tratados sintómicamente:</u> 2 copias SMN2: 90% OA, 10% nusinersen, 0% risdiplam Sin cribado <u>Detectado sintómicamente:</u> - Tipo I: 85% OA, 9% nusinersen, 6% risdiplam - Tipo II: 0% OA, 50% nusinersen, 50% risdiplam Tipo III: 0% OA, 50% nusinersen, 50% risdiplam	OA: una vez Nusinersen: Cuatro dosis de carga en los primeros 2 meses seguidas de una dosis de mantenimiento cada 4 meses. Risdiplam: Una dosis diaria dependiendo de edad y peso corporal.	OA: 1 679 945 € Nusinersen: 54 564 € Risdiplam: NI por dosis (6458 € por paquete)

Tabla 5. Características de la estrategia de tratamiento en las evaluaciones económicas incluidas

Autor	Tipo de tratamiento (porcentaje de mezcla de tratamientos)	Administración	Coste del medicamento por dosis (excluyendo la utilización de atención médica asociada), en euros de España de 2022 *
INESSS 2021(108)	NA	NA	NA
Jalali 2020 (107)	Nusinersen (100%)	Cuatro dosis de carga de nusinersen administradas por punción lumbar. Los pacientes continuaron recibiendo inyecciones de nusinersen cada 4 meses durante toda la vida.	85 468 €
Shih 2021(80,103)	OA o nusinersen‡	OA: una vez Nusinersen: Cuatro dosis de carga en los primeros 2 meses seguidas de una dosis de mantenimiento cada 4 meses. Se aplicó un tratamiento constante de nusinersen de por vida tanto con cribado como sin cribado.	OA: 1 052 969 € Nusinersen: 51 835 €
Velikanova 2022 (81)	OA (94%), nusinersen (6%)	OA: una vez Nusinersen: 4 dosis de carga administradas dentro de aproximadamente 63 días desde la dosis inicial y una dosis de mantenimiento administrada una vez cada 4 meses a partir de entonces.	OA: 1 658 436 € Nusinersen: 71 027 €

Tabla 5. Características de la estrategia de tratamiento en las evaluaciones económicas incluidas

Autor	Tipo de tratamiento (porcentaje de mezcla de tratamientos)	Administración	Coste del medicamento por dosis (excluyendo la utilización de atención médica asociada), en euros de España de 2022 *
Weidlich 2023 (82)	Cribado <u>Detectado presintómicamente:</u> • 2 copias de SMN2: 93% OA, 6% nusinersen, 0% risdiplam, 1% cuidados de soporte • 3 copias de SMN2: 93% OA, 6% nusinersen, 0% risdiplam, 1% cuidados de soporte • 4 copias SMN2: 0% OA, 6% nusinersen, 50% risdiplam, 44% cuidados de soporte <u>Pacientes identificados mediante cribado, pero tratados sintómicamente:</u> • 2 copias SMN2: 93% OA, 6% nusinersen, 1% cuidados de soporte Sin cribado <u>Detectado sintómicamente:</u> • Tipo I: 56% OA, 2% nusinersen, 22% risdiplam, 20% cuidados de soporte • Tipo II: 0% OA, 10% nusinersen, 90% risdiplam, 0% cuidados de soporte • Tipo III: 0% OA, 10% nusinersen, 90% risdiplam, 0% cuidados de soporte	NI	NI

NA: No aplica; NI: No informado; OA: Onasemnógeno abeparvovélico; SMN: Gen *Survival of Motor Neuron*.

* Los costes han sido transformados a euros de España de 2022 siguiendo la metodología descrita en Welte et al.

† Cálculos propios a partir de figura 1 en Dangouloff et al. (2024).

‡ Modelado como estrategias de tratamiento alternativas; dentro del informe, las estrategias de tratamiento informadas fueron nusinersen y 'terapia génica'. Dado que el onasemnógeno abeparvovélico (OA) fue la única terapia génica disponible y el estudio hace referencia al ensayo de OA, se nombra aquí en aras de la claridad.

Características de los modelos

Todos los ACU modelaron los costes y consecuencias a largo plazo (≥ 60 años) asociados con un programa de cribado neonatal para la AME que comprende el cribado y el tratamiento posterior de los casos diagnosticados, en comparación con una estrategia sin cribado y diagnóstico solo por presentación sintomática. Cuatro de cinco estudios utilizaron un árbol de decisión para capturar los resultados del cribado, con entrada posterior en un modelo de Markov para proyectar los resultados de salud a largo plazo y los costes asociados después del diagnóstico (Tabla 6) (80–82,109). En tres de estos estudios se utilizó la misma estructura del modelo, aunque los valores y supuestos del modelo diferían (81,82,109). En un estudio, la estructura se describió como un modelo de Markov solamente (107). Un ACE, publicado en 2021, restringió el horizonte temporal a cinco años. Este estudio no incorporó costes o resultados relacionados con el manejo a largo plazo de la enfermedad (por ejemplo, tratamiento y uso de atención médica) debido a limitaciones en la base de evidencia en el momento del análisis, y en particular, la ausencia de datos comparativos sobre diferentes estrategias de tratamiento y resultados del tratamiento sintomático frente al presintomático (108). El estudio belga partió de datos de vida real para el corto plazo y una modelización simplificada para el largo plazo, mediante la extrapolación de la efectividad alcanzada en el corto plazo hasta la muerte (79).

Los estados de salud considerados en los modelos de Markov se basaron en el logro de hitos motores brutos, consistentes con resultados de ensayos controlados aleatorios relevantes (1). Debido a la ausencia de datos de eficacia a largo plazo (rango: de 13 meses a cinco años de seguimiento) (91,111), los datos de resultados relacionados con hitos motores de ensayos clínicos a corto plazo fueron extrapolados a lo largo de un horizonte temporal de toda la vida. Donde los supuestos fueron informados, se señaló que los hitos motores alcanzados al final del seguimiento en los ensayos clínicos se asumió que se mantenían hasta la muerte; según los autores, esto se debió a la ausencia de evidencia que sugiera que la expresión de proteínas SMN2 se detiene o disminuye con el tiempo (81,82).

Cinco de los siete estudios adoptaron la perspectiva del sistema sanitario en el análisis del caso base (79,81,82,108,109), con los dos estudios restantes informando resultados desde la perspectiva de la sociedad (Tabla 6) (80,107). Tanto los costes como los beneficios fueron descontados de acuerdo con los requisitos específicos de cada país.

Tabla 6. Características de los modelos de las evaluaciones económicas incluidas

Autor	Intervención	Comparador	Tipo de análisis	Tipo de modelo	Estados de salud	Perspectiva	Horizonte temporal	Tasa de descuento
Dangouloff 2024 (79)	Cribado neonatal y tratamiento de la AME (datos de la vida real en Bélgica)	No cribado y tratamiento	ACU y ACE	Datos de vida real para corto plazo (30 meses) y extrapolación para el largo plazo	• Ventilación permanente • No sedestación • Sedestación • Ambulación • Muerte	Sector sanitario (caso base)	Toda la vida	Costes: 4% Efectos: 1.5%
Ghetti 2024 (109)	Cribado neonatal y tratamiento presintomático	No cribado y tratamiento tras síntomas	ACU y ACE	Árbol de decisión y Modelo de Markov	• Desarrollo normal • Camina • Se sienta • No se sienta • VAP • Muerte	Sistema Nacional de Salud italiano	Toda la vida (100 años)	3%
INESSS 2021(108)	Cribado neonatal para detectar AME en el Programa de Cribado Neonatal de Quebec	Identificación clínica	ACE	Árbol de decisión	NA	Sistema público de salud y servicios sociales	5 años	1.5%
Jalali 2020(107)	Cribado universal y tratamiento de la AME infantil con inyecciones periódicas de nusinersen	1. Tratamiento con nusinersen sin cribado universal 2. Cribado universal y sin tratamiento 3. Sin cribado y sin tratamiento	ACU y ACE	Modelo de Markov	• Libre de AME • AME no tratada • AME tratada • Respuesta a hitos motores • VAP • Muerte	Sociedad	Toda la vida	3%

Tabla 6. Características de los modelos de las evaluaciones económicas incluidas

Autor	Intervención	Comparador	Tipo de análisis	Tipo de modelo	Estados de salud	Perspectiva	Horizonte temporal	Tasa de descuento
Shih 2021(80,103)	Cribado neonatal para detectar AME y tratamiento precoz con nusinersen u onasemnogene abeparvovec	1. Tratamiento con nusinersen sin cribado (comparador primario) 2. Cohorte histórica sin cribado y tratada con cuidados de soporte (comparador secundario)	ACU	Árbol de decisión y Modelo de Markov	• Sin canguro • Sentado con ayuda • De pie con ayuda • Camina con ayuda • Camina sin ayuda • VAP/Apoyo nutricional • Muerte	Sociedad	5 años; 60 años	3%
Velikanova 2022(81)	Cribado neonatal para detectar AME y posterior tratamiento	Sin cribado - diagnóstico y tratamiento tras la presentación de síntomas	ACU y ACE	Árbol de decisión y Modelo de Markov	• Desarrollo normal • Camina • Se sienta • No se sienta • VAP • Muerte	Pagador (caso base)	Toda la vida (100 años)	Costes: 4% Efectos: 1.5%
Weidlich 2023(82)	Cribado neonatal para AME 5q (presentación presintomática o sintomática)	Sin cribado (presentación sintomática)	ACU	Árbol de decisión y Modelo de Markov	• Desarrollo normal • Camina • Se sienta • No se sienta • VAP • Muerte	Servicio Nacional de Salud (caso base)	Toda la vida (100 años)	3.5%

ACE: Análisis coste-efectividad; ACU: Análisis coste-utilidad; AME: Atrofia muscular espinal; NA: No aplicable; VAP: Ventilación asistida permanente.

IV.1.3. Resumen de los hallazgos sobre el coste-efectividad del cribado de la AME

Como se señaló anteriormente, los estudios aplicaron diferentes estrategias de tratamiento, parámetros de entrada o supuestos respaldados por la evidencia disponible en el momento del análisis, evidencia del contexto local u opinión de expertos en ausencia de evidencia empírica. Por lo tanto, los resultados de los estudios incluidos no son directamente comparables.

Análisis coste-efectividad

Un ACE realizado por INESSS informó diversas RCEI según la medida de resultado utilizada. El coste incremental por caso adicional detectado fue de 481 919 €, mientras que el coste medio por caso detectado fue de 104 562 €. La expresión del resultado en términos de la reducción potencial del tiempo de diagnóstico en comparación con la presentación sintomática resultó en una RCEI más favorable, 17 496 € por mes de retraso diagnóstico evitado. Cabe señalar que no existe un umbral aceptado de coste-efectividad para facilitar la interpretación del coste-efectividad de los ACE que expresan resultados en términos de unidades naturales individuales (por ejemplo, coste por caso detectado), lo que presenta desafíos para su uso en la toma de decisiones (112).

Para los estudios que informaron el coste por AVAC y el coste por AVG, las RCEI expresadas como coste por AVG se presentan en el Anexo 7. Las RCEI expresadas como coste por AVAC se discuten en la siguiente sección.

Análisis coste-utilidad

Los resultados de las comparaciones más aplicables al contexto español se presentan a continuación. Los resultados de comparaciones adicionales se presentan en el Anexo 7. Seis estudios expresaron resultados en términos del coste por AVAC ganado. En comparación con la ausencia de cribado y presentación sintomática, el cribado neonatal de AME y el tratamiento posterior resultó en ahorros de costes en tres estudios (81,82,109), si bien se trata del mismo modelo ejecutado para tres países distintos (Tabla 7). En un estudio, el cribado neonatal de AME con tratamiento de nusinersen no se consideró coste-efectivo en relación con la presentación sintomática y el tratamiento posterior para un umbral

de coste-efectividad de 25 000 € por AVAC (107). En un estudio, la RCEI varió entre no coste-efectivo y ahorro de costes según la estrategia de tratamiento (80). Finalmente, en el estudio belga (79), se obtuvo dominancia a favor del cribado o RCEI por debajo del umbral para el caso base y para la mayoría de los escenarios salvo uno (cuando la distribución de los tratamientos fue la misma entre alternativas y desde la perspectiva del sistema sanitario).

La estrategia de tratamiento tuvo una influencia considerable en la efectividad estimada de costes del programa de cribado neonatal de AME en comparación con la ausencia de cribado y tratamiento tras la presentación de síntomas. En tres estudios, en los que se asumió que una proporción significativa de los pacientes identificados por el cribado recibirían tratamiento con OA, el cribado neonatal de AME se consideró coste-ahorrador a lo largo de un horizonte temporal de toda la vida (Tabla 7) (81,82,109). En un estudio, en el que nusinersen era el único tratamiento disponible, el cribado neonatal de AME no se consideró coste-efectivo para un umbral de coste-efectividad de 25 000 € por AVAC (RCEI ajustado de 169 222 € por AVAC o 183 348 € por AVAC, según los valores clínicos utilizados) (Tabla 7) (107). En este estudio, se encontró que el coste-efectividad estimado dependía en gran medida del precio por dosis de nusinersen (véase análisis de escenarios). Un ACU realizado en el contexto australiano presentó seis estrategias de tratamiento diferentes en el análisis del caso base. En un análisis, en comparación con la ausencia de cribado neonatal y tratamiento con nusinersen, el cribado neonatal de AME y el tratamiento con nusinersen no resultaron coste-efectivos para un horizonte temporal de toda la vida (RCEI de 350 762 € por AVAC en euros de España) (Tabla 7) (80). En un segundo análisis, el cribado neonatal de AME y el tratamiento posterior con terapia génica dominaron a la alternativa sin cribado neonatal y tratamiento con nusinersen (es decir, fue menos costoso y más efectivo). El análisis también informó una comparación directa de diferentes opciones de cribado neonatal, encontrándose que el cribado neonatal y la terapia génica eran ahorradoras de costes en comparación con cribado neonatal y el nusinersen (80). Aunque el supuesto simple de tratamiento exclusivo con nusinersen u OA para todos los pacientes con AME no se aplica en la práctica debido a diferencias en los criterios de reembolso, este estudio ilustra que el coste-efectividad de un programa de cribado neonatal de AME depende en gran medida del coste de los tratamientos disponibles. Por último, en el artículo belga (79), se prueba en el análisis de escenarios dos distribuciones de tratamientos alternativas a las del caso base. Cuando la distribución de tratamientos es igual en las dos alternativas en

comparación, la RCEI asciende hasta 45 782 € por AVAC; cuando la distribución de tratamiento obedece a la elección de los padres, el cribado neonatal de la AME pasa a ser una alternativa dominante.

Cabe destacar que, si bien la ganancia incremental de AVAC expresada por paciente es pequeña, dada la baja prevalencia de AME dentro de la cohorte cribada (~1 de cada 10 000 nacidos vivos, ver Tabla 4), la ganancia estimada de AVAC por niño diagnosticado con AME es sustancial. Un análisis coste-utilidad realizado en el contexto neerlandés estimó que el cribado neonatal y el tratamiento posterior estaban asociados con 19 AVAC incrementales, en comparación con la ausencia de cribado neonatal y tratamiento tras la presentación sintomática (81).

La interpretación de los hallazgos con referencia a los umbrales de coste-efectividad comúnmente utilizados en España no cambió en gran medida las conclusiones de los estudios subyacentes (Anexo 7). En un estudio, la interpretación de los hallazgos con referencia a un umbral de coste-efectividad para enfermedades ultrarraras (500 000 USD por AVAC) hizo que el cribado neonatal y el tratamiento posterior fueran coste-efectivos en el 93% de las simulaciones en comparación con una estrategia sin cribado neonatal y presentación sintomática (107). Sin embargo, la intervención no se consideró coste-efectiva para el umbral de coste-efectividad estándar aplicado en el contexto de los EE. UU.

Tabla 7. Ratio de coste-efectividad incremental ajustada para análisis de coste-utilidad

Autor (año)	País	Estrategia	RCEI en euros de España de 2022 *
Dangouloff 2024 (79)	Bélgica	Cribado neonatal y tratamiento de la AME frente a no cribado y tratamiento (datos de la vida real)	4614 € por AVAC
Ghetti 2024 (109)	Italia	Cribado neonatal para AME (identificación y tratamiento presintomáticos o sintomáticos) frente a ningún cribado (presentación y tratamiento sintomáticos)	Dominante
Jalali 2020 (107)	Estados Unidos	Cribado neonatal y tratamiento de la AME de inicio infantil con nusinersen versus tratamiento con nusinersen sin cribado universal (ensayo ENDEAR)	169 222 € por AVAC
		Cribado neonatal y tratamiento de la AME de inicio infantil con nusinersen, frente a tratamiento con nusinersen sin cribado universal (datos preliminares del ensayo NURTURE)	183 348 € por AVAC
Shih 2021(80,103)	Australia (Nueva Gales del Sur/Territorio de la Capital Australiana - Proyecto piloto de cribado neonatal)	Cribado neonatal para AME y tratamiento con nusinersen frente a no cribado y tratamiento con nusinersen	350 762 € por AVAC
		Cribado neonatal para AME y tratamiento con OA frente a tratamiento con nusinersen sin cribado	Dominante
Velikanova 2022(81)	Países Bajos	Cribado neonatal para detectar AME y posterior tratamiento frente a no realizar cribado (diagnóstico y tratamiento tras la presentación sintomática)	Dominante
Weidlich 2023(82)	Inglaterra y Gales	Cribado neonatal para AME 5q (identificación y tratamiento presintomáticos o sintomáticos) frente a ningún cribado (presentación y tratamiento sintomáticos)	Dominante

AME: Atrofia muscular espinal; AVAC: Años de vida ajustado por calidad; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental.

* Los costes han sido transformados a euros de España de 2022 siguiendo la metodología descrita en Welte et al.

Análisis de sensibilidad

Cuatro de los seis ACU presentaron los resultados del análisis de sensibilidad de una sola vía (80–82,109). De estos, los resultados fueron robustos a los cambios en todos los parámetros probados en dos estudios (81,82). En un estudio realizado en el contexto australiano, los resultados fueron sensibles al coste de la terapia de mantenimiento con nusinersen (80). La incertidumbre en los siguientes parámetros condujo a la mayor variación en las RCEI estimadas: la incidencia de AME (80), valores de utilidad (81,82), uso de recursos en el estado de salud de sedestación (81,82), y costes de manejo de la enfermedad (es decir, uso de recursos para pacientes con ventilación (82) y tratamiento farmacológico (80). En el estudio italiano no está claro el efecto sobre la RCEI de las variaciones en los parámetros testados en el análisis de sensibilidad determinístico (109). En este estudio se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico que concluyó que el cribado era coste-efectivo con una probabilidad del 100% para una disponibilidad a pagar de 40 000 €/AVAC.

Análisis de escenarios

Cinco de los seis ACU llevaron a cabo análisis de escenarios. Dos estudios realizados en Europa informaron que los resultados eran en gran medida robustos en los análisis de escenarios (81,82). La influencia de los costes del tratamiento sobre la RCEI se investigó en el análisis de escenarios en tres estudios (80,81,107). En dos estudios se informó que el coste de nusinersen tenía una influencia sustancial en la RCEI (81,107). Un estudio realizado en EE. UU. llevó a cabo un análisis de umbrales para investigar el precio al cual el tratamiento con nusinersen se consideraría coste-efectivo. Se estimó que, para ser considerado coste-efectivo para un umbral de coste-efectividad estándar de 50 000 \$ por AVAC aplicado en el contexto de los EE. UU. (~ 40 000 € por AVAC), el precio por dosis tendría que ser aproximadamente 23 361 \$ (~ 17 000 €), es decir, menos de una quinta parte del precio de mercado en el momento del análisis (107). Según un estudio realizado en el contexto australiano, el cribado y tratamiento con OA aún se considerarían coste-efectivos (RCEI ajustado 15 497 € por AVAC) en comparación con la presentación clínica de síntomas y el tratamiento con nusinersen si el precio de OA se fijara en el límite superior (2.1 millones de dólares, o aproximadamente 1.5 millones de euros) (80). Un estudio realizado en el contexto neerlandés informó que el cribado neonatal y el tratamiento subsiguiente dejarían de ser dominantes en comparación con la presentación sintomática cuando

nusinersen excediera el 50% de los tratamientos (81). Si se asumiera que nusinersen comprende el 75% de los tratamientos, el cribado neonatal ya no se consideraría coste-efectivo (RCEI ajustado 41 406 € por AVAC) (81). Por último, el estudio realizado en Bélgica acometió una serie de análisis de escenarios variando principalmente la perspectiva, el horizonte temporal y la distribución de medicamentos (79). Obtuvieron variedad de resultados: dominancia y RCEI pequeñas en la mayor parte de los escenarios probados, y RCEI ligeramente por encima de 45 000 €/AVAC en un solo escenario, cuando los tratamientos se distribuyen de igual manera independientemente de la alternativa.

IV.1.4. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios del coste-efectividad del cribado de la AME

De los siete estudios incluidos, seis se consideraron de calidad moderada (79–82,107,109), y uno se consideró de baja calidad según los criterios de la lista CHEC (Anexo 8) (108). En general, los estudios proporcionaron descripciones claras de los objetivos, la población de estudio y los resultados. Sin embargo, se tienen dudas con respecto a la adecuación de la presentación o informe, en particular la ausencia de justificación para decisiones clave de modelado.

Es cuestionable la estructura del modelo en tres estudios en relación con la elección del horizonte temporal (108), la presentación inadecuada de las probabilidades de transición (81) y la estructura del modelo de Markov (107). La estimación del coste-efectividad para múltiples horizontes temporales, adoptada en tres modelos, se consideró más apropiada, dada la considerable incertidumbre sobre la durabilidad del efecto del tratamiento a largo plazo (80–82). El modelo belga extrapola la efectividad alcanzada en el corto plazo al largo plazo de una forma simplificada y no prueba escenarios alternativos en el análisis de sensibilidad; además no diferencia a la población según tipo de AME ni número de copias y no da información suficiente sobre el uso de recursos ni costes (79).

La estimación de los valores de utilidad para una población pediátrica con una enfermedad rara es un desafío. Debido a la ausencia de valores basados en preferencias aplicables, en todos los análisis algunos o todos los valores de utilidad se basaron en informes de *proxy* (padre/madre o un profesional de la salud) o se adoptaron valores subrogados de otras enfermedades. Cuando se utilizaron informes de *proxy* o valores subrogados, no está claro si los valores de utilidad

asumidos reflejan adecuadamente la calidad de vida relacionada con la salud en estos estados de salud.

Todos los estudios realizaron análisis de sensibilidad; sin embargo, los valores probados en el análisis de sensibilidad y las suposiciones de las funciones de distribución no se informaron para todos los parámetros (79–82,107–109). Si bien se reconoce que las estimaciones de la incertidumbre pueden ser difíciles de obtener para todos los parámetros en el contexto de una enfermedad rara, la elección de los parámetros para el análisis de sensibilidad debería informarse claramente.

En cuatro estudios se identificaron posibles conflictos de interés. Estos estaban relacionados con estudios patrocinados por los fabricantes de tratamientos modificadores de la enfermedad o realizados por empleados de las empresas fabricantes, o uno o más autores del estudio declararon formar parte de un comité asesor científico para un fabricante relevante de medicamentos o dispositivos (80–82,109).

IV.1.5. Análisis detallado de la única evaluación económica del cribado neonatal conjunto de la AME y la IDCG (Shih et al., 2022)

En la revisión sistemática del cribado de la AME fue localizado un único trabajo sobre el cribado conjunto de AME e IDCG (103). Dado que el principal objeto del presente informe es precisamente la evaluación económica de esta prueba de cribado conjunto, se analizó con detalle sus métodos y resultados.

Características y calidad metodológica de Shih et al. (2022)

Las características y la calidad metodológica de este estudio se recogen en las tablas 8 y 9, respectivamente. El objetivo de esta evaluación económica era investigar los costes y resultados asociados a la introducción del cribado neonatal universal para IDCG y AME. El artículo también incluye un análisis de impacto presupuestario cuyos métodos y resultados no se extraen al no ser relevantes para este informe. El modelo consiste en un árbol y un modelo de Markov para representar un horizonte temporal de 60 años (y también de 5 años). La perspectiva del análisis es la del gobierno australiano como pagador de cribado de todos los recién nacidos, y diagnóstico y tratamiento de AME e IDCG. El modelo de la AME se basa en el modelo previamente publicado por los mismos autores sobre el cribado de AME (80) e incluido en la revisión sistemática de evaluaciones económicas.

La calidad metodológica de la evaluación económica del cribado conjunto es aceptable. La mayor limitación, reconocida por los autores en la discusión, es la falta de pruebas científicas sobre el efecto de los tratamientos de la AME en el largo plazo. Para la estimación a 60 años se ha tenido que suponer que el efecto del tratamiento encontrado hasta ahora en el corto plazo se mantiene a largo plazo. Esto es un supuesto fuerte con el conocimiento actual. Además, para los costes de los estados de salud asociados a la IDCG, los autores utilizaron costes de una evaluación económica de Países Bajos.

Resultados de Shih et al. (2022)

La tabla 10 recoge los resultados del caso base informados por Shih et al. 2022 (103). En el corto plazo (5 años) el cribado es más efectivo, pero también es mucho más caro que no cribar por lo que la RCEI (495 506 \$/AVAC, \$ de EE. UU.) es muy superior al umbral de coste-efectividad en Australia (y a cualquier umbral habitualmente informado en las publicaciones científicas a nivel internacional). La alta incertidumbre se refleja en el intervalo de confianza que va de una situación de dominancia a una ratio también muy elevada.

Para un horizonte temporal de 60 años el cribado es menos costoso y más efectivo por lo que se consideraría dominante. El intervalo de confianza en este caso es más estrecho que en el corto plazo, yendo de dominancia a 46 753 \$/AVAC. Según el análisis de sensibilidad probabilístico el cribado sería coste-efectivo con una probabilidad del 97% para un umbral de 35 000 \$/AVAC (dólares de EE. UU, equivalentes a 50 000 dólares de Australia por AVAC). Los parámetros que más afectan a los resultados son la incidencia de las dos enfermedades y el coste del tratamiento de la AME, la terapia genética y de nusinersen.

La estimación que hacen los autores sobre la introducción al cribado en Australia (que parte de un coste de 12.4 millones de dólares) considerando una cohorte de 100 000 nacimientos, para el cribado conjunto de AME e IDCG supondría 4.5 millones de dólares más en el horizonte temporal de 5 años (llega a 16.9 millones de dólares), mientras que el impacto presupuestario de programa (cribado y tratamiento con trasplante de células madre hematopoyéticas para IDCG y terapia genética para AME) supondría pasar de un coste de 45.4 millones de dólares a 80 millones de dólares en los cinco años.

Tabla 8. Características de la evaluación económica del cribado conjunto de AME e IDCG (Shih et al. 2022)

Estudio País	Intervención	Comparador	Tipo de estudio	Perspectiva	Horizonte temporal / Tasa descuento	Medida de resultado	Moneda y año
Shih et al. 2022 (103) Australia	Cribado de AME e IDCG y tratamiento (nusinersen, OA)	No cribado, tratamiento tras síntomas (nusinersen, OA)	Árbol + Markov	Gobierno (pagador)	5 y 60 años 3% costes y efectos	RCEI (coste por AVG y AVAC)	USD 2018

AVAC: Años de vida ajustados por calidad; OA: Onasemnogene abeparvovec; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; USD: Dólares estadounidenses.

*Piloto de cribado financiado con ayuda gubernamental.

Tabla 9. Valoración de la calidad metodológica de Shih et al. (2022)

Preguntas	Valoración (sí, no, parcialmente)
1. ¿Hubo una pregunta bien definida que pudiera responderse?	Sí
2. ¿Se aportó una descripción global de las alternativas que competían entre sí?	Sí
3. ¿Se estableció la efectividad de los programas o servicios?	Parcialmente
4. ¿Se identificaron todos los costes y consecuencias relevantes de cada alternativa?	Sí
5. ¿Se midieron con exactitud los costes y consecuencias en unidades físicas adecuadas?	Sí
6. ¿Se valoraron de forma creíble los costes y consecuencias?	Parcialmente
7. ¿Se ajustaron los costes y consecuencias según la distribución temporal?	Sí
8. ¿Se efectuó un análisis incremental de los costes y consecuencias de las alternativas?	Sí
9. ¿Se tomó en cuenta la incertidumbre en las estimaciones de costes y consecuencias?	Sí
10. ¿Incluyó la presentación y discusión de los resultados del estudio en salud todos los temas de interés para los usuarios?	Sí
Instrumento para la valoración de la calidad metodológica: Drummond et al. (2005)	

Tabla 10. Resultados del caso base del cribado conjunto de AME e IDCG (Shih et al. 2022)

Medida		Cribado	No cribado	Diferencia	RCEI en moneda original*	RCEI en euros de 2022**
Horizonte temporal: 5 años						
Coste*	Media	170.33	124.72	45.61	-	-
	IC 95%	(104.90; 254.52)	(97.74; 156.36)	(-25.96; 136.88)	-	-
AVG	Media	0.00042	0.00033	0.00009	514 844 \$/AVG	352 022 €/AVG
	IC 95%	(0.00029; 0.00061)	(0.00027; 0.00040)	(-0.00006; 0.00028)	(dominante; 1 145 110)	(dominante; 782 964)
AVAC	Media	0.00022	0.00013	0.00009	495 506 \$/AVAC	338 800 €/AVAC
	IC 95%	(0.00015; 0.00032)	(0.00010; 0.00018)	(0.00002; 0.00018)	(dominante; 952 608)	(dominante; 651 342)
Horizonte temporal: 60 años						
Coste*	Media	276.59	362.58	-86.00	-	-
	IC 95%	(160.64; 441.65)	(285.53; 459.35)	(-230.88; 82.59)	-	-
AVG	Media	0.00267	0.0013	0.00137	Dominante	Dominante
	IC 95%	(0.00164; 0.00397)	(0.00108; 0.00155)	(0.00035; 0.00268)	(dominante; 37 280)	(dominante; 25 490)
AVAC	Media	0.00172	0.00077	0.00095	Dominante	Dominante
	IC 95%	(0.00103; 0.00263)	(0.00056; 0.00099)	(0.00029; 0.00182)	(dominante; 46 753)	(dominante; 31 967)

*Dólares de EE. UU. de 2018.

**Conversión a partir de la aplicación de los indicadores macroeconómicos 'paridad del poder adquisitivo' y 'deflactor del PIB' siguiendo la fórmula ampliamente descrita en la literatura (64,65).

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

Análisis de la transferibilidad de Shih et al. (2022)

La evaluación económica de Shih et al. (2022) (103), realizada para Australia, pasó las tres primeras preguntas del instrumento de Welte et al. (*general knock-out criteria*), es decir, se comprobó que:

- la tecnología evaluada en Shih (cribado neonatal de AME e IDCG) es comparable a la que sería usada en España,
- el comparador en Shih (no cribado) es comparable al relevante para la decisión en España,
- el estudio es de suficiente calidad metodológica (véase tabla 9).

Una vez superados estos tres primeros filtros, se realizó el análisis de los factores de transferibilidad (*specific knock-out criteria*). Los resultados del análisis se recogen en la tabla 11.

Tabla 11. Análisis de los factores de transferibilidad según la metodología de Welte et al.			
Factor de transferibilidad	Relevancia estimada*	Correspondencia estimada entre el estudio y el país de decisión	La RCEI estimada para el país de decisión basada en la RCEI del estudio es**
Características metodológicas			
Perspectiva	Muy alta	Muy alta	No sesgada
Descuento	Alta	Muy alta	No sesgada
Aproximación a los costes médicos	Muy alta	Muy alta	No sesgada
Aproximación a los costes por pérdidas de productividad	No relevante	No relevante	No relevante
Características del sistema sanitario (oferta de la tecnología)			
Precios absolutos y relativos en sanidad	Muy alta	Depende del recurso	Desconocida
Variación de la práctica	Alta	Muy alta	No sesgada
Disponibilidad de la tecnología	Media	Muy alta	No sesgada
Características de la población (demanda por la tecnología)			
Incidencia / prevalencia de la enfermedad	Muy alta	Muy alta	No sesgada
	Muy alta	Muy alta	No sesgada
Case-mix	Muy alta	Alta	Baja
Esperanza de vida	Muy alta	Muy alta	No sesgada
Preferencias por estados de salud	Alta	Media	Baja

Tabla 11. Análisis de los factores de transferibilidad según la metodología de Welte et al.

Factor de transferibilidad	Relevancia estimada*	Correspondencia estimada entre el estudio y el país de decisión	La RCEI estimada para el país de decisión basada en la RCEI del estudio es**
Aceptación, cumplimiento, incentivos para pacientes	Media	Muy alta	No sesgada
Productividad y tiempo laboral perdido	No relevante	No relevante	No relevante
Propagación de la enfermedad	No relevante	No relevante	No relevante

*Hasta qué punto es relevante el factor para la tecnología evaluada.

**El efecto probable del factor de transferibilidad sobre la RCEI.

RCEI: Ratio coste-efectividad incremental

En primer lugar, no son relevantes para el análisis de la transferibilidad los siguientes factores: aproximación al coste por pérdidas de productividad, tiempo de productividad y de tiempo de trabajo perdido (dada la perspectiva asumida), y la diseminación de la enfermedad (dado que ninguna de las dos enfermedades es infecciosa).

En segundo lugar, en cuanto a las características metodológicas, tanto la perspectiva, como el descuento y la aproximación a los costes es equiparable a las recomendadas para España. El sistema sanitario público en Australia no es exactamente como el SNS en España, pero tiene muchas características coincidentes (113). Por lo tanto, la perspectiva puede considerarse equivalente (hasta cierto punto), aunque limitada puesto que no se incluye la perspectiva social. La tasa de descuento coincide en Shih et al. con las recomendadas para España (3%). También Shih et al. incluyeron lo que una evaluación económica para España tendría que incluir, dada la perspectiva y el horizonte temporal recomendado, esto es, coste de cribado, de diagnóstico, tratamiento, y seguimiento.

En tercer lugar, dos de los tres factores de oferta o características del sistema sanitario son similares a los propios en España, estos son, la variación en la práctica clínica y la disponibilidad de la tecnología. Hay similitudes notables entre países en la organización del programa de cribado nacional (descentralizada en cuanto a financiación y autonomía, coordinada a nivel nacional, laboratorios de referencia accesibles para estados sin laboratorio de cribado) (114,115); y en las condiciones de indicación y financiación de medicamentos (medicamentos incluidos en cartera, acuerdos con la industria, copago) (86,116). Sin embargo, la única

pega radica en que en el trabajo de Shih et al. no se valoran en su modelo dos de los medicamentos accesibles en España, risdiplam para la AME y la terapia génica para IDCG.

Con respecto a los costes y precios relativos, no es posible conocer con certeza si estos afectan a la transferibilidad de los resultados de Shih et al. ya que mientras algunos costes son muy similares entre países (tras convertir los dólares de 2018 a euros de 2022), para otros no hay disponibilidad de información en España y por tanto no se pueden establecer comparaciones. Por un lado, encontramos gran similitud en parámetros clave como el coste del test (4.82 \$) o el coste de los medicamentos para la AME. Por otro lado, hay escasez de información sobre el coste de la AME en España. Aunque hay dos estudios sobre el coste de la enfermedad (100,104), ninguno de ellos informa de costes para los tres tipos de AME modelizados por Shih et al. Si fuéramos a replicar el modelo de Shih et al. posiblemente también nos veríamos obligados a utilizar costes por estados de salud asociados a la IDCG provenientes de Países Bajos, como hacen estos autores, por falta de datos españoles.

En cuarto lugar, los factores de demanda o factores relacionados con las características de la población en Australia son bastante similares a los propios en España, en lo que respecta al caso que nos atañe. Los dos países no son muy dispares en términos de incidencias de ambas enfermedades (AME: 1 caso por 10 000 nacidos; IDCG: 1 caso por 60 000 nacidos), en el tamaño de las poblaciones de recién nacidos (algo más de 300 000 nacimientos por año), y en la esperanza de vida de la población general (83 en 2021 en ambos países; (117)). Tampoco hay razones para pensar que la aceptación y cumplimiento con la tecnología (cribado de estas dos enfermedades) fuera a comportarse de distinta manera que para el resto de enfermedades que forman parte del programa de cribado, y se da la circunstancia de que en ambos países el porcentaje de neonatos que pasan por el cribado es muy alto, superior al 99% (115,118).

Hay dos factores sobre los que la correspondencia entre países no puede ser valorada como muy alta, a diferencia del resto de factores. El *case-mix* en Shih et al. para la AME (AME tipo I: 58%; AME tipo II: 29%; AME tipo III: 13%) es ligeramente distinto del *case-mix* considerado en nuestro modelo para España (50%, 30%, 20%). Hay incertidumbre sobre las preferencias por los estados de salud o utilidades, al no disponerse de valores locales con los que comparar, si bien no se observan diferencias importantes en términos generales en las tarifas de ambos países para el EQ-5D, por ejemplo. No obstante, se considera que es bajo el posible efecto de estas diferencias entre Shih et al. para estos factores

y los potencialmente utilizables o representativos de España sobre las RCEI o conclusiones de coste-efectividad. En el caso de las utilidades una razón de peso es el escaso efecto de la variación de este parámetro sobre la RCEI según se desprende del análisis determinístico de Shih et al.

Por último, aunque Shih et al. realizaron análisis de sensibilidad determinísticos para un número importante de parámetros y en todos los casos obtuvo siempre dominancia (cribado conjunto de las dos enfermedades es más efectivo y menos costoso que no cribar), existe incertidumbre sobre el resultado de coste-efectividad que se obtendría si utilizáramos un valor propio de nuestro contexto para alguno de esos parámetros ya que existe la posibilidad de que, por ejemplo, el coste en España de la terapia génica para la AME no esté dentro del rango de los valores extremos probados por Shih et al. [confirmado por la Dra. Shih, en comunicación por correo electrónico]. En este caso, no obstante, la terapia génica se limita a pacientes con AME tipo I en los primeros años de vida, por lo que en el largo plazo muy probablemente este factor no afecte a los resultados de modo que en España se obtenga dominancia al igual que en Australia.

En síntesis, no podemos decir que las conclusiones de la evaluación económica de Shih et al. puedan considerarse directamente transferibles al ámbito español, ya que hay alta incertidumbre con respecto a uno de los factores clave, los costes y precios relativos. No obstante, también es cierto que si dispusiéramos del modelo de Shih et al. tendríamos que recurrir a muchos datos foráneos para alimentar el modelo por ausencia de datos procedentes de nuestro contexto. En cualquier caso, la falta de datos locales nos llevaría a obtener resultados de coste-efectividad no libres de incertidumbre.

IV.2. Resultados de la evaluación económica

Se presentan en primer lugar los resultados de la evaluación económica del cribado neonatal de la AME y de la IDCG por separado y posteriormente los resultados de la evaluación económica del cribado conjunto de la AME y la IDCG frente a no cribar.

IV.2.1. Coste-efectividad del cribado neonatal de la AME en España

Los valores de los parámetros (*inputs*) utilizados en el modelo del cribado neonatal de la AME se recogen en el Anexo 9. Se utilizaron como fuentes de datos: revisiones de la literatura (1,119), ensayos clínicos (87–97), estudios observacionales (120), y específicamente estudios sobre la historia natural de la enfermedad (121–123), estudios del coste de la enfermedad (100), entre otros. Los resultados (*outputs*) del modelo más destacados se describen a continuación. Los resultados detallados de los escenarios se recogen en el Anexo 10.

En la tabla 12 vemos los resultados para dos de los escenarios propuestos según uso de tratamientos: 1) ESCENARIO B) escenario en el que las proporciones de uso de cada tratamiento son iguales (33% para cada tratamiento cuando, según tipo de AME y/o número de copias, se pueden ofrecer los 3 tratamientos; 50% cuando no se puede ofrecer al sujeto la terapia génica (OA) y, por tanto, solo se pueden ofrecer los otros dos tratamientos); y 2) ESCENARIO G: aquel que recoge los resultados de coste-efectividad más favorables al cribado de la AME. En el primer caso (escenario B), las RCEI están por encima de 150 000 €/AVAC, tanto suponiendo que la efectividad a largo plazo es igual a la mostrada en los ECA como suponiendo que el efecto observado en los ECA se desvanece a partir de los dos años. En el segundo caso mostrado (escenario G), la combinación de uso de tratamientos más favorable al cribado de la AME se define como aquella en la que el 90% de los sujetos con AME tipo I (sin cribado) o con 2 copias (con cribado) reciben OA, y el 10% restante recibe nusinersen o risdiplam a partes iguales; y los sujetos con tipo II o III (sin cribado) o con 3 o 4 copias (con cribado) reciben nusinersen o risdiplam, de nuevo a partes iguales. No obstante, las RCEI siguen siendo elevadas, en torno a 50 000 €/AVAC en el largo plazo, y únicamente algo por debajo de 30 000 €/AVAC para el corto plazo de 2 años.

En la tabla 13 se recoge de nuevo el escenario donde la combinación de los tres medicamentos es más favorable para el cribado neonatal de AME en el largo plazo y suponiendo que la efectividad de los ensayos se mantiene, tanto para la tasa de descuento de 3% estipulada por las guías españolas y utilizada en todos los escenarios, como para una tasa de descuento del 0%, que sería la más favorable para una intervención de salud pública. Bajo este último supuesto la RCEI seguiría estando por encima del umbral coste-efectividad de 25 000 €/AVAC.

La tabla 14 recoge una selección del análisis de sensibilidad determinístico aplicado sobre el escenario más favorable al cribado de la

AME (escenario G), en concreto recoge aquellos cambios en determinadas variables que mayor efecto tienen sobre las RCEI. Como vimos anteriormente, menores tasas de descuento reducen la RCEI. También como era de esperar, a mayor incidencia, a menor coste del kit de cribado y a menor coste de los tratamientos para la AME, se obtienen menores RCEI. Sin embargo, en la mayoría de los análisis realizados, modificando los valores de otras variables, las RCEI siguen estando muy por encima del umbral de coste-efectividad 25 000 €/AVAC. Por ejemplo, se obtienen ratios inferiores al umbral cuando el coste de nusinersen se reduce a la mitad de su coste actual. Los resultados detallados del análisis de sensibilidad determinístico se recogen en el Anexo 11.

Tabla 12. Selección de resultados del análisis de escenarios del análisis coste-efectividad del cribado neonatal de AME (euros de 2022), bajo distintos supuestos y para varios horizontes temporales					
Escenario	Coste incremental	AVG incremental	AVAC incremental	RCEI (€/AVG)	RCEI (€/AVAC)
Escenario 1: Suponiendo que la efectividad a largo plazo es igual a la mostrada en los ECA					
Escenario B: Igual proporción de uso en los tratamientos para cada tipo de AME					
2 años	3 903 749	10	5	382 877	866 906
5 años	1 0819 325	42	41	257 858	262 661
60 años	69 396 107	360	409	192 594	169 576
100 años	75 695 459	398	451	190 266	167 825
Escenario G: Combinación de tratamientos más favorable al cribado de la AME					
2 años	105 530	2	4	70 252	29 899
5 años	3 844 967	6	37	619 157	104 045
60 años	18 905 118	53	358	353 935	52 756
100 años	19 828 828	59	392	336 222	50 540
Escenario 2. Suponiendo que el efecto observado en los ECA se desvanece a partir de los dos años					
Escenario B: Igual proporción de uso en los tratamientos para cada tipo de AME					
2 años	3 903 749	10	5	382 877	866 906

Tabla 12. Selección de resultados del análisis de escenarios del análisis coste-efectividad del cribado neonatal de AME (euros de 2022), bajo distintos supuestos y para varios horizontes temporales					
Escenario	Coste incremental	AVG incremental	AVAC incremental	RCEI (€/AVG)	RCEI (€/AVAC)
5 años	10 718 282	42	41	257 564	263 564
60 años	58 079 259	298	336	195 107	173 069
100 años	61 162 118	316	357	193 282	171 538
Escenario G: Combinación de tratamientos más favorable al cribado de la AME					
2 años	105 530	2	4	70 252	29 899
5 años	3 829 862	6	36	632 080	105 006
60 años	16 704 768	42	295	399 074	56 715
100 años	17 099 570	44	311	384 590	54 895
Nota: La descripción detallada de los escenarios B, G y resto se recoge en anexos 4 y 9. AME: Atrofia muscular espinal; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; AVG: Años de vida ganados; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental.					

Tabla 13. Resultados del escenario a largo plazo (100 años), suponiendo que la efectividad de los ensayos se mantiene (Escenario 1) y con la combinación de tres medicamentos más favorable (Escenario G) para el cribado neonatal de AME (euros de 2022)			
Medida de resultado	Con cribado	Sin cribado	Incremental
Tasa de descuento: 3% para costes y efectos			
Coste fijo del cribado, común a dos enfermedades (€)	1 927 460	0	-
Coste variable dependiendo de enfermedad* (€)	192 868 692	174 967 324	-
Coste total (€)	194 796 152	174 967 324	19 828 828
AVG	1134	1075	59
AVAC	699	306	392
RCEI (€/AVG)	336 222		
RCEI (€/AVAC)	50 540		
Tasa de descuento: 0% para costes y efectos (sin descuento)			

Tabla 13. Resultados del escenario a largo plazo (100 años), suponiendo que la efectividad de los ensayos se mantiene (Escenario 1) y con la combinación de tres medicamentos más favorable (Escenario G) para el cribado neonatal de AME (euros de 2022)

Medida de resultado	Con cribado	Sin cribado	Incremental
Coste fijo del cribado, común a dos enfermedades (€)	1 927 460	0	-
Coste variable dependiendo de enfermedad* (€)	466 321 284	428 547 459	-
Coste total (€)	468 248 744	428 547 459	39 701 285
AVG	3025	2862	163
AVAC	1908	849	1059
RCEI (€/AVG)	243 564		
RCEI (€/AVAC)	37 495		

*Incluye coste de diagnóstico, tratamiento y seguimiento y parte del coste de cribado derivado de la existencia de presuntos positivos asociados a la enfermedad.

AME: Atrofia muscular espinal; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; AVG: Años de vida ganados; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental.

Tabla 14. Selección de resultados del análisis de sensibilidad determinístico aplicado sobre el escenario más favorable para la AME: Ratios coste-efectividad incremental (€/AVAC) desde la perspectiva del SNS, horizonte temporal de 100 años, costes descontados (euros de 2022)

Parámetro	Valor inicial	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC)
RESULTADO DEL CASO DE REFERENCIA (Escenario G)			50 540
Tasa de descuento	0.03 para costes y efectos	0 para costes y efectos	37 495
		0.03 para costes 0.015 para efectos	32 688
Incidencia de AME	0.000112	0.000041	59 047
		0.000228	48 040
Coste del kit de cribado por neonato (€)	5	4	49 701
		6	51 379
		7	52 218
Coste del frasco de risdiplam (€)	8285	2071	44 084

Tabla 14. Selección de resultados del análisis de sensibilidad determinístico aplicado sobre el escenario más favorable para la AME: Ratios coste-efectividad incremental (€/AVAC) desde la perspectiva del SNS, horizonte temporal de 100 años, costes descontados (euros de 2022)

Parámetro	Valor inicial	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC)
(frasco de 80 ml de polvo para solución oral)		4142	46 236
		6214	48 388
Coste de nusinersen por dosis (€)	70 000	14 000	2767
		35 000	20 682
		56 000	38 597
Coste de la terapia génica (OA) (€)	1 945 000	486 250	67 600
		972 500	61 913
		1 458 750	56 226
Utilidad del estado de bipedestación	0.64	0.512	68 770
		0.768	39 950
		0.95	30 779

AME: Atrofia muscular espinal; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; OA: Onasemnogene abeparvovec; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental.

IV.2.2. Coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG en España

Los valores de los parámetros utilizados en el modelo del cribado neonatal de la IDCG se recogen en el Anexo 12. Los resultados se describen a continuación.

En comparación con la alternativa no cribar, el cribado neonatal de la IDCG sería más costoso y más efectivo en términos de AVG y AVAC (Tabla 15). Las RCEI estimadas están por debajo del umbral de coste-efectividad de 25 000 €/AVAC cuando el coste de la prueba de cribado es 4 € y por encima de dicho umbral cuando el coste es 6 €. Cuando el coste de la prueba de cribado es 5 € y asumimos una incidencia de 1:60 000, la RCEI se estima en 29 210 €/AVAC. Esta ratio está ligeramente por encima del umbral de coste-efectividad de 25 000 €/AVAC, más recientemente estimado para España (78).

Tabla 15. Resultados del análisis coste-efectividad del cribado neonatal de IDCG (euros de 2022)

Medida de resultado	Con cribado	Sin cribado	Incremental
Coste fijo del cribado, común a dos enfermedades (€)	1 927 460	0	-
Coste variable dependiendo de enfermedad* (€)	1 387 023	1 138 120	-
Coste total (€)	3 314 483	1 138 120	2 176 363
AVG	171	100	71
AVAC	163	88	75
RCEI (€/AVG)	30526		
RCEI (€/AVAC)	29210		

*Incluye coste de diagnóstico, tratamiento y seguimiento y parte del coste de cribado derivado de la existencia de presuntos positivos asociados a la enfermedad.

AVAC: Años de vida ajustados por calidad; AVG: Años de vida ganados; IDCG: Inmunodeficiencia combinada grave; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental.

La tabla 16 incluye una selección de resultados del análisis de sensibilidad. Una mayor incidencia de la enfermedad disminuye la RCEI, incluso hasta llegar por debajo del umbral de coste-efectividad de 25 000 €/AVAC. El valor de la incidencia que hace que la RCEI sea exactamente igual al umbral de 25 000 €/AVAC es 1:49 345. Para un coste de la prueba de cribado de 4 € (y para una incidencia de 1:60 000), la RCEI se sitúa ligeramente por debajo del umbral de coste-efectividad.

Tabla 16. Selección de resultados del análisis de sensibilidad determinístico en el modelo de la IDCG: Ratios coste-efectividad incremental (€/AVAC) desde la perspectiva del SNS, costes descontados (euros de 2022)

Parámetro	Valor inicial	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC)
RESULTADO DEL CASO BASE (*)	-	-	29 210
Tasa de descuento	0.03 para costes y efectos	0 para costes y efectos	13 182
		0.03 para costes 0.015 para efectos	19 056
Incidencia de IDCG	1:60 000	1:39 129 (**)	20 620

Tabla 16. Selección de resultados del análisis de sensibilidad determinístico en el modelo de la IDCG: Ratios coste-efectividad incremental (€/AVAC) desde la perspectiva del SNS, costes descontados (euros de 2022)

Parámetro	Valor inicial	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC)
		1:43 216 (**)	22 415
		1:49 345 (supuesto)	25 000
		1:54 436 (**)	27 055
Coste del kit de cribado por neonato (€)	5	4	24 791
		6	33 629
		7	38 048

AVAC: Años de vida ajustados por calidad; IDCG: Inmunodeficiencia combinada grave; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental.

*Coste de la prueba de cribado: 5 €; incidencia de IDCG de 1:60 000.

**Estimaciones para distintos momentos del tiempo facilitadas por el Ministerio de Sanidad a partir del Sistema de Información de Cribado Neonatal.

IV.2.3. Coste-efectividad del cribado neonatal conjunto de la AME y la IDCG en España

La tabla 17 presenta los resultados del análisis coste-efectividad del cribado neonatal conjunto de la AME y de la IDCG. A modo de recordatorio, para la combinación de resultados de los dos modelos se han tenido en cuenta las siguientes condiciones:

- Perspectiva del SNS
- Horizonte temporal de 100 años, tasa de descuento de costes y efectos del 3%
- Coste del kit igual a 5 €
- Combinación de uso de medicamentos para la AME equivalente al escenario G, escenario más favorable desde el punto de vista del coste-efectividad
- Suponiendo que el efecto observado en los ECA se mantiene en el largo plazo.

Los resultados muestran una RCEI elevada, 42 938 €/AVAC, por encima del umbral de coste-efectividad de 25 000 €/AVAC. Como vimos en los análisis anteriores el principal factor de esta elevada RCEI es el alto

coste de los tratamientos para la AME. En concreto, el coste incremental debido a la AME supone un 89.16% del coste incremental del análisis conjunto, mientras que el coste común del cribado supone un 9.6% y el coste incremental de la IDCG supone un 1.24% del coste incremental total. Por su parte, el cribado neonatal de las dos enfermedades de forma conjunta implica un incremento total de 130 AVG y 468 AVAC frente a no cribar.

Tabla 17. Resultados del análisis coste-efectividad del cribado conjunto de AME e IDCG (euros de 2022)				
Medida de resultado		Con cribado neonatal	Sin cribado neonatal	Incremental
Coste fijo del cribado, común a dos enfermedades (€)		1 927 460	0	1 927 460
AME	Coste variable dependiendo de enfermedad* (€)	192 868 692	174 967 324	17 901 368
	AVG	1134	1075	59
	AVAC	699	306	392
IDCG	Coste variable dependiendo de enfermedad* (€)	1 387 023	1 138 120	248 903
	AVG	171	100	71
	AVAC	163	88	75
Coste total (€)		196 183 175	176 105 444	20 077 731
AVG total		1305	1175	130
AVAC total		862	394	468
RCEI (€/AVG)		154 473		
RCEI (€/AVAC)		42 938		
*Incluye coste de diagnóstico, tratamiento y seguimiento y parte del coste de cribado derivado de la existencia de presuntos positivos asociados a cada enfermedad.				
AME: Atrofia muscular espinal; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; AVG: Años de vida ganados; IDCG: Inmunodeficiencia combinada grave; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental.				

La tabla 18 presenta una selección de análisis de sensibilidad escogidos para mostrar el efecto de variables fundamentales sobre el coste-efectividad del cribado neonatal conjunto de la AME y la IDCG.

Vemos que la disminución del coste del kit de cribado apenas tiene efecto sobre la RCEI por el elevado peso de otros componentes del coste como son los medicamentos para la AME. Cabe mencionar el efecto del coste de la terapia génica OA sobre la RCEI, ya que su predominancia sobre otros tratamientos y su mayor uso en los sujetos diagnosticados tras la aparición de síntomas (sin cribado), favorece claramente a la alternativa con cribado (disminuyendo la RCEI).

Tabla 18. Selección de análisis de sensibilidad determinístico del análisis coste-efectividad del cribado conjunto de AME e IDCG (euros de 2022)			
Parámetro	Valor inicial	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC)
RESULTADO DEL CASO BASE			42 938
Tasa de descuento	0.03 para costes y efectos	0 para costes y efectos	32 094
		0.03 para costes 0.015 para efectos	27 886
Coste del kit de cribado por neonato (€)	5	3	41 530
		4	42 234
		6	43 642
		7	44 346
Coste del frasco de risdiplam (€)	8285	4142	39 327
		6214	41 133
Coste de nusinersen por dosis (€)	70 000	35 000	17 886
		56 000	32 917
Coste de la terapia génica (OA) (€)*	1 945 000	972 500	52 481
		1 458 750	43 587
AME: Atrofia muscular espinal; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; IDCG: Inmunodeficiencia combinada grave; OA: Onasemnogene abeparvovec; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental.			
*Ratio inferior motivada por el mayor uso de OA en la estrategia sin cribado que con cribado en el Escenario G. Una reducción del coste de OA favorece en este escenario la alternativa que más uso hace de este tratamiento, es decir, la alternativa sin cribado.			

Por último, la tabla 19 presenta los resultados del análisis conjunto para todos los horizontes temporales considerados. En el anexo 13 se recogen estos resultados con más detalle.

Tabla 19. Resultados del análisis coste-efectividad del cribado conjunto de AME e IDCG para varios horizontes temporales (euros de 2022)

Horizonte temporal	RCEI (€/AVAC)
2 años	17 243
5 años	80 706
60 años	44 927
100 años	42 901

Nota: Estimaciones realizadas suponiendo la combinación de tratamientos más favorable al cribado de la AME (escenario G, véase anexo 8) y suponiendo que la efectividad a largo plazo es igual a la mostrada en los ensayos clínicos aleatorizados.

AME: Atrofia muscular espinal; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; IDCG: Inmunodeficiencia combinada grave;

RCEI: Ratio coste-efectividad incremental.

IV.3. Resultados del análisis del impacto presupuestario

La tabla 20 presenta los resultados del análisis del impacto presupuestario que supondría para el SNS la introducción de la AME y la IDCG en el programa de cribado neonatal. El primer año se obtienen ahorros derivados del mayor uso de la OA para la AME en el escenario actual sin cribado que en el escenario hipotético con cribado de la AME introducido en el SNS, bajo el escenario de uso de medicamentos G, el más favorable al cribado desde el punto de vista del coste-efectividad (véase anexo 9). En años sucesivos este ahorro se torna coste o impacto neto positivo debido al mayor uso en general de medicamentos y mayor número de pacientes tratados precozmente y durante más tiempo. El impacto neto positivo a 5 años se debe principalmente al coste del tratamiento de la AME puesto que el coste unitario del tratamiento de la IDCG es menor que el de la AME y la prevalencia de la IDCG también es mucho menor que la de la AME. Por último, el coste del proceso de cribado durante 5 años supone un 3.54% del impacto bruto presupuestario en un escenario hipotético de inclusión de estas dos enfermedades en el programa de cribado neonatal. El coste neto al cabo de 5 años por recién nacido se estima en 17.33 €.

Tabla 20. Resultados del análisis de impacto presupuestario que supondría para el SNS la incorporación de la AME y la IDCG al programa de cribado neonatal

Año	Impacto presupuestario bruto (€)							Impacto presupuestario neto (€)	Impacto presupuestario neto acumulado (€)	Impacto presupuestario neto acumulado (€), por neonato*
	Escenario hipotético (con cribado)				Escenario actual (sin cribado)					
	Cribado	AME	IDCG	Total	AME	IDCG	Total			
1	1927460	34140328	1326694	37394482	37488661	1192592	38681253	-1 286 771	-1 286 771	-3.91
2	1927460	39412186	4589529	45929175	41188324	2391059	43579383	2 349 792	1063021	1.61
3	1927460	44682952	7860608	54471020	45207976	3594916	48802892	5 668 127	6731148	6.81
4	1927460	49952981	11137865	63018306	49072973	4802827	53875800	9 142 506	15873655	12.05
5	1927460	55222408	14421922	71571790	52908120	6015219	58923339	12 648 451	28522106	17.33
Total acumulado	9637300	223410855	39336618	272384773	225866054	17996613	243862667	28 522 106		

AME: Atrofia muscular espinal; IDCG: Inmunodeficiencia combinada grave; SNS: Sistema Nacional de Salud.

*Resultado de dividir impacto neto acumulado por población de neonatos acumulada.

V. Discusión

El objetivo principal de este informe era evaluar el coste-efectividad del cribado neonatal conjunto de AME e IDCG, dada la existencia de un kit que permite detectar ambas enfermedades. La AME es una enfermedad neuromuscular hereditaria caracterizada por una degeneración progresiva de las neuronas motoras medulares, que se clasifica en 4 grupos en función de la gravedad de los síntomas, la edad de aparición y la evolución (AME tipo I a IV), con alta carga de morbilidad y mortalidad notables. En los últimos años han sido aprobados tres medicamentos modificadores de la enfermedad: nusinersen, OA y risdiplam. La IDCG, por su parte, engloba un grupo de enfermedades hereditarias, monogénicas, poco frecuentes, cuyos síntomas suelen aparecer en los primeros meses de vida y que consisten en la vulnerabilidad ante infecciones que pueden llegar a ser mortales.

Actualmente tanto la AME como la IDCG están incluidas en los programas de cribado de las CC. AA. de Canarias, Galicia y Madrid; otras CC. AA. han incluido una u otra enfermedad en sus programas de cribado. Las pruebas de cribado identifican con precisión las deleciones homocigotas del gen *SMN1* que están asociadas con al menos el 95% de los casos de AME (1,56) y las variantes de la IDCG más prevalentes (2). En AME, aunque con limitaciones, hay pruebas de que el cribado podría ser beneficioso en comparación con no cribar debido a la identificación y tratamientos tempranos en pacientes que desarrollarían AME tipo I a tipo III (1). Sin embargo, actualmente no es posible predecir con certeza el tipo de AME que desarrollará el paciente debido a la falta de correlación completa entre el número de copias de *SMN2* y el tipo de AME.

Para abordar el objetivo principal de este informe se ha realizado una revisión sistemática del coste-efectividad del cribado neonatal de la AME y del cribado neonatal conjunto de AME e IDCG. Además, se ha desarrollado un modelo de coste-efectividad del cribado de la AME y se han analizado sus resultados de forma conjunta con los resultados del modelo de coste-efectividad del cribado de la IDCG realizado anteriormente por SESCS-RedETS (2), además de realizarse un análisis del impacto presupuestario que supondría para el SNS la inclusión de estas enfermedades en el programa de cribado neonatal en España.

V.1. Revisión del coste-efectividad del cribado neonatal de la AME

En primer lugar, la revisión sistemática de evaluaciones económicas se ha visto facilitada por la identificación de un informe publicado a finales de 2023 por HIQA (la agencia irlandesa de ETS), que cubre en gran medida el alcance del presente informe (1). Se contactó con los autores y se actualizó la búsqueda. En síntesis, no se identificó ninguna evaluación económica completa realizada para España donde se evaluara el cribado neonatal de la AME ni de la AME en conjunción con la IDCG. Se identificó una evaluación publicada a comienzos de 2024 en Bélgica (79) y una evaluación publicada a mediados de 2024 en Italia (109) que, añadidas a las cinco identificadas por la revisión de HIQA (80–82,107,108), conforman el cuerpo de evidencia sobre el coste-efectividad del cribado neonatal de la AME frente a no cribar, todos ellos de calidad moderada salvo uno (108). En cuatro estudios europeos se concluyó que cribar era coste-efectivo frente a no cribar (79,81,82,109), incluso dominante en los tres estudios financiados por la industria interesada (81,82,109). En un estudio realizado en EE. UU., en el que solo se trataba a los pacientes con nusinersen, se obtuvieron RCEI muy elevadas, por encima de 150 000 €/AVAC (107). Finalmente, en el estudio realizado por Shih et al. (2021) en Australia obtuvieron resultados muy distintos dependiendo del tratamiento ofrecido a los pacientes (80). Cuando se comparó cribar frente a no cribar, tratando en ambos casos con nusinersen, se obtuvo una RCEI superior a 350 000 €/AVAC. Cuando se comparó cribar y tratar con OA frente a no cribar y tratar con nusinersen se obtuvo dominancia, es decir, el cribado resultó ser más efectivo y menos costoso que no cribar.

Esta revisión sistemática, si bien no ha permitido obtener una conclusión global sobre el coste-efectividad del cribado neonatal de la AME frente a no cribar, ha permitido identificar aquellos aspectos clave a tener en cuenta para el análisis de coste-efectividad. Estos aspectos clave, como la estrategia terapéutica y el coste de los tratamientos disponibles, podrían variar los resultados del cribado desde no coste-efectivo hasta dominante. Además, se han identificado otros parámetros que introducen una gran variabilidad en los resultados obtenidos para las RCEI, como la incidencia considerada de la AME, los estados de salud incluidos en el análisis y sus utilidades correspondientes.

V.2. Modelo de coste-efectividad del cribado neonatal de la AME en España

En vista de la ausencia de evidencias sobre el coste-efectividad del cribado de la AME en España, se desarrolló un modelo *de novo* en el que se representó el proceso de cribado y diagnóstico mediante un árbol de decisión y el tratamiento y la evolución de la enfermedad a largo plazo mediante un modelo de Markov. El tratamiento en la rama de cribado viene determinado por el número de copias, mientras en la rama de no cribado viene determinado por el tipo de AME. Tanto en un caso como en otro, los pacientes reciben alguno de los tres tratamientos modificadores de la enfermedad según los protocolos establecidos en España para pacientes sintomáticos (rama de no cribado) o asintomáticos (rama con cribado).

Para compatibilizar los resultados de este modelo con el previamente desarrollado para el cribado de la IDCG (2), se previó utilizar valores iguales para aquellos parámetros comunes, como coste del kit de cribado, coste del personal necesario para el cribado, tamaño de la población, perspectiva del SNS, descuento, medidas de resultado (AVAC), etc.

La incertidumbre identificada durante la realización del modelo conllevó la necesidad de optar por un análisis de escenarios en lugar de presentar los resultados de un único caso base. No obstante, el análisis de sensibilidad determinístico debió hacerse sobre algún escenario concreto. Se optó entonces por elegir aquel escenario que mejores resultados de coste-efectividad ofrecía para el cribado neonatal de la AME. Un escenario desfavorable (con RCEI muy elevadas) no permitiría ver el efecto sobre la RCEI de variaciones en los parámetros.

El escenario que más favorece al cribado neonatal de la AME desde el punto de vista del coste-efectividad (al que hemos denominado escenario G), se define como aquel en el que el 90% de los sujetos con AME tipo I (sin cribado) o con 2 copias (con cribado) reciben OA, y el 10% restante recibe nusinersen o risdiplam a partes iguales; y los sujetos con tipo II o III (sin cribado) o con 3 o 4 copias (con cribado) reciben nusinersen o risdiplam, de nuevo a partes iguales. No obstante, la RCEI (50 540 €/AVAC), aunque más favorable que en otros escenarios, sigue estando muy por encima del umbral de 25 000 €/AVAC (78). El análisis de sensibilidad determinístico solo obtiene RCEI por debajo del umbral cuando se prueban costes de los tratamientos de la AME muy inferiores

a los actuales (por ejemplo, cuando el coste de nusinersen se reduce a la mitad).

Cuando se aplicó una tasa de descuento de 1.5% a los beneficios en salud futuros, manteniendo en el 3% la tasa de descuento para los costes, tal y como recomienda el NICE para intervenciones de salud pública que tienen un impacto en salud a largo plazo con un coste inicial alto (124), la RCEI se estimó en 32 688 €/AVAC. Esta cifra sigue estando por encima del umbral de coste-efectividad de 25 000 €/AVAC, pero muy inferior a la RCEI estimada para el caso base donde se aplicó un 3% tanto a costes como a efectos.

El análisis de escenarios también logra obtener resultados favorables al cribado neonatal de la AME, e incluso contraintuitivos. Es el caso de los escenarios E y F que representan circunstancias poco realistas al considerar únicamente dos de los tres tratamientos disponibles. Al mismo tiempo, en estos escenarios, la predominancia de OA sobre otros tratamientos, junto con su elevado coste y el mayor uso de esta terapia en los sujetos diagnosticados tras la aparición de síntomas (sin cribado), favorece claramente a la alternativa con cribado. En cualquier caso, en la mayoría de los escenarios se obtienen RCEI muy elevadas, ya que, aunque el cribado resulta en una mayor ganancia en términos de AVAC en comparación con no cribar, en términos de costes la diferencia incremental también es notable, debido principalmente a que los pacientes diagnosticados gracias al cribado reciben el tratamiento antes y durante más tiempo que cuando no hay cribado. En un escenario donde se consideran probabilidades a largo plazo menos favorecedoras al tratamiento tampoco modifican la RCEI de forma relevante.

Los resultados obtenidos son coherentes con los obtenidos en algunas otras evaluaciones económicas. Al igual que en Shih et al. (2021) (80), por ejemplo, las RCEI tienden a disminuir con horizontes temporales más largos. De igual modo, menores tasas de descuento también tienden a favorecer a los programas de cribado neonatal y, en general, a los programas de salud pública donde el efecto sobre la salud se ve en el largo plazo. En dos de los estudios de calidad moderada se obtuvieron RCEI elevadas como en nuestro caso desarrollado para España (80,107).

El modelo tiene una serie de limitaciones que a continuación se enumeran. En primer lugar, los estados del modelo se basan en hitos motores. No se recogen otros estados como la necesidad de ventilación mecánica, el cual sí se recoge en otros modelos. Sin embargo, los estados descritos son de relevancia y los estudios existentes sobre calidad de vida y utilidades han podido observar diferencias notables entre estos estados motores.

En segundo lugar, el modelo del cribado de la AME no incluye la historia familiar porque este no parece ser un factor que tenga un alcance relevante en el proceso de detección de la enfermedad. La AME es una enfermedad de herencia autosómica recesiva. La población portadora de la delección en los exones 7 y 8 del gen *SMN1* sin historia familiar conocida descubrirá su condición, bien porque su hijo desarrolla síntomas de la enfermedad, o bien por el cribado neonatal siempre que su hijo manifieste síntomas de la enfermedad o sea portador de la condición. Si consideramos que se demanda un cribado neonatal para esta enfermedad porque el diagnóstico guiado por la clínica puede ser tardío para obtener el beneficio deseado con las alternativas terapéuticas disponibles, parece razonable asumir que lo frecuente sería confirmar la enfermedad tras desarrollar los síntomas y no diagnosticarla por historia familiar después del nacimiento.

En tercer lugar, suponemos que todos los recién nacidos con AME son identificados mediante cribado (100% verdaderos positivos) y que el tratamiento es iniciado antes de que aparezcan síntomas en todos los casos. No se considera, por tanto, el caso de sujetos que son diagnosticados con cribado y que para cuando reciben tratamiento ya presentan síntomas. En dos de las evaluaciones económicas identificadas se consideraba que el 40% de los pacientes con 2 copias presentaban síntomas antes de iniciar el tratamiento, según opinión de expertos (82,109), por lo que no podían beneficiarse de las ventajas del cribado y de los efectos del tratamiento temprano en comparación con el tratamiento tardío. Esta posibilidad no se ha tenido en cuenta. Tampoco se ha tenido en cuenta el hecho de que habrá pacientes que no puedan recibir ninguno de los tres tratamientos por no cumplir criterios de indicación o por tener algún criterio de exclusión.

En cuarto lugar, el uso de los tres medicamentos modificadores de la enfermedad actual no tiene por qué ser el real en el medio plazo, dado que la introducción en el mercado no ha ocurrido al mismo tiempo y es relativamente reciente, además de que el conocimiento para su uso no es homogéneo en todas las regiones u hospitales al tratarse de una enfermedad poco frecuente. Para salvar esta dificultad hemos diseñado 7 posibles escenarios, algunos de ellos poco realistas al incluir solo dos tratamientos. Hemos procurado que la combinación de tratamientos sea lo más similar posible entre ramas, atendiendo a las indicaciones según ficha técnica, protocolos y reglas de financiación en España (34–39), pero esto no tiene por qué corresponderse con la realidad. Tal y como hemos definido el uso de tratamientos en cada rama, por copias o tipos de AME, un mayor número de pacientes en la rama sin cribado, y sintomáticos por

tanto, recibe OA en comparación con la rama con cribado. La motivación clínica recogida en los protocolos está en evitar tratar con OA a pacientes con 3 copias tras cribado y sin síntomas que podrían desarrollar AME tipo II y no tipo I. Por tanto, en estos casos suponemos que el 100% no tiene síntomas antes de ser tratado y por tanto la opción segura es tratarlos con nusinersen o risdiplam. Este supuesto favorece al cribado frente al no cribado, hecho que puede observarse cuando la RCEI disminuye tras aumentar el coste de OA.

En quinto lugar, la falta de ensayos donde se comparen de forma directa nusinersen, risdiplam y OA dificulta sacar conclusiones sobre su efectividad comparada. De ahí que en la mayoría de los modelos existentes se tomen resultados de un solo brazo de los ensayos fundamentales (1), como en nuestro caso. Esto implica utilizar probabilidades no del todo comparables ya que los ensayos no definen las medidas clínicas de efectividad de la misma manera. Por ejemplo, mientras en el ensayo FIREFISH se contabilizó el número de pacientes que pudieron sentarse durante 30 segundos según el instrumento BSID-III Gross Motor Scale tras recibir risdiplam, en el ensayo ENDEAR se utilizó como medida de resultado el número de pacientes que podía sentarse de forma independiente según el instrumento HINE-2 tras seguir tratamiento con nusinersen. Además, los ensayos existentes son recientes y de corto plazo. Los estudios observacionales posteriores a la comercialización, aunque siguen siendo de seguimiento limitado, parecen confirmar las bondades del tratamiento temprano en pacientes asintomáticos frente al tratamiento tras la aparición de síntomas (125,126). Se está observando que el aumento de supervivencia de estos pacientes está conllevando la aparición de nuevas complicaciones que antes no se llegaban a ver, ya que los pacientes fallecían antes, como escoliosis precoces (con potenciales efectos sobre la calidad de vida y sobre los costes), siendo uno de los desafíos más importantes que afrontar en este momento (98). Por tanto, el efecto real de los medicamentos a largo plazo, que se observará en el futuro, es desconocido en términos de morbilidad y mortalidad. Se ha intentado modelizar un escenario de desvanecimiento del efecto, pero con una probabilidad fundamentada de forma arbitraria. En cualquier caso, a falta de estudios comparativos de cribado frente a no cribado, lo realizado es lo que se puede hacer en la actualidad.

En sexto lugar, no incluimos en el análisis el coste de las múltiples pruebas y procedimientos previos y posteriores (de seguimiento) a la administración de los medicamentos modificadores. En el caso de OA, por ejemplo, esto incluye ecografías previas, tratamientos con corticoides e inmunosupresores, y el seguimiento posterior para monitorizar los

efectos del tratamiento (127,128). Por otro lado, tampoco se incluyen los costes asociados al mayor o menor consumo de recursos asociados a los nuevos tratamientos (incluidos los efectos adversos) y a la prolongación de la vida en estos pacientes: consultas médicas, ingresos en hospital, hospitalizaciones a domicilio, rehabilitación, intercurrentias frecuentes propias de la AME, como el caso del número de escoliosis, etc. No obstante, los estudios de costes disponibles no permiten concluir si los nuevos tratamientos aumentan o disminuyen el consumo de recursos sanitarios (1,105), y con el elevado coste actual de los medicamentos, cualquier otro coste es marginal y tiene poco efecto sobre los resultados del análisis coste-efectividad según los análisis de sensibilidad realizados.

En séptimo lugar, el coste real de los medicamentos no es conocido. Se han utilizado en el análisis los costes publicados según los acuerdos de precios públicos (34–36). Estos no tienen por qué coincidir con los verdaderos puesto que hay margen para la negociación de precios. Además, la financiación de la terapia génica (OA) está sujeta a un acuerdo de pago por resultados del cual únicamente se conoce los términos negociados inicialmente (35), pero no los resultados analizados ni el pago asumido efectivamente por el SNS desde que se llegó al acuerdo.

En octavo lugar, el modelo de la AME tiene una complejidad distinta al de la IDCG. Aunque ha sido posible agregar los resultados de ambos, no se puede obviar que las estructuras de uno y otro modelo no son suficientemente simétricas.

Finalmente, la perspectiva se ha limitado a la del SNS, principalmente debido a razones comparativas con el modelo de coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG, pero también debido a la falta de información sobre el efecto de los tratamientos sobre las pérdidas de productividad de los cuidadores. Esto no es óbice para reconocer el coste en sufrimiento no monetizable que supone la enfermedad, ni la reducción del mismo derivado del uso de los nuevos medicamentos.

V.3. Actualización del modelo de coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG

Las conclusiones sobre el coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG frente a no cribar no cambian con respecto a las señaladas en el anterior informe (2). La principal diferencia entre la actualización presentada aquí y la informada en el anterior documento de 2020 radica en el hecho de que ahora hay más certeza sobre la incidencia de la enfermedad en Cataluña, donde ya son 7 años de cribado neonatal y los

datos indican que la incidencia tiende a ser uno por 60.000 casos [comunicación personal]. En el presente informe, por tanto, se ha optado por informar de los resultados para un supuesto de incidencia igual a 1:60.000 y un precio de la prueba de cribado de 5.00 euros. La actualización de los costes mostró que algunos de ellos han aumentado levemente por el efecto de la inflación en los últimos cinco años en España mientras que otros han permanecido estables. El número de casos diagnosticados ha disminuido por el efecto de la disminución en el tamaño de la población de los nacidos en España.

La RCEI del caso base se estimó en 29 210 €/AVAC para una incidencia de IDCG de 1:60 000 y un coste de la prueba de cribado de 5 €. El valor de la incidencia que hace que la RCEI sea exactamente igual al umbral de 25 000 €/AVAC es 1:49 345.

Si, de nuevo, suponemos una tasa de descuento de 1.5%, valor recomendado por las guías del NICE (124) para descontar los beneficios en salud futuros en intervenciones de salud pública (en lugar del 3% utilizado en el caso base tal y como recomiendan las guías españolas), la RCEI estimada sería de 20 311 €/AVAC. Este valor está por debajo del umbral de disponibilidad a pagar de 25 000 €/AVAC y, por tanto, de acuerdo a este criterio y en estas condiciones, sí se consideraría el cribado neonatal de la IDCG una intervención coste-efectiva en España.

V.4. Revisión del coste-efectividad del cribado conjunto de la AME y la IDCG: análisis de la transferibilidad de Shih et al. (2022)

La revisión sistemática permitió identificar también una única evaluación económica que comparaba el cribado conjunto de AME e IDCG frente a no cribar (Shih et al. 2022) (103). Este estudio de calidad aceptable realizado para Australia considera el tratamiento para IDCG mediante trasplante de células madre hematopoyéticas y para AME mediante terapia génica y nusinersen. Esta última parte del modelo se basa en el modelo previo realizado por los mismos autores donde comparaban el cribado de la AME frente a no cribar (Shih et al. 2021) (80).

En este estudio, el peso del cribado neonatal de la AME hace que él por sí mismo condicione las conclusiones sobre el coste-efectividad del cribado conjunto de ambas enfermedades (103). Esto se debe principalmente al hecho de que la AME es mucho más prevalente que la IDCG, incidencia de uno por 10 000 casos frente a uno por 60 000, y a

que la terapia génica es determinante por su elevado coste. De hecho, los resultados en el estudio de Shih et al. de comparar cribado de AME e IDCG y no cribado son similares a la comparación de cribado de AME e IDCG y cribado de solo IDCG.

Según ese artículo el cribado conjunto de las dos enfermedades no es coste-efectivo en el corto plazo de cinco años, pero sí es coste-efectivo, incluso dominante, en un horizonte temporal de largo plazo, 60 años. Estas conclusiones están afectadas notablemente por dos parámetros en concreto: a) la incidencia, al igual que ocurre en el cribado neonatal de únicamente la IDCG (2) y como es habitual en otros cribados neonatales (129); y b) el coste: el coste de la prueba es marginal puesto que el coste del tratamiento es muy superior, especialmente el coste de los medicamentos para la AME. Mientras en la IDCG el tratamiento es, aunque costoso, puntual, en el caso de la AME dos de los tres tratamientos nuevos son a largo plazo y con un alto coste anual.

El análisis de transferibilidad presentado en el apartado de la revisión sistemática de evaluaciones económicas deja ver que el modelo australiano es compatible ampliamente con el modelo que pudiera reproducirse para España, con la salvedad del factor coste. El hecho de que no podamos mensurar el efecto de los costes nos impide asegurar si las conclusiones son o no son transferibles al ámbito español. Si fuéramos a replicar el modelo de Shih et al. tendríamos que recurrir a datos foráneos dado que, como la mayoría de las enfermedades poco prevalentes, suelen faltar datos epidemiológicos, de utilidades y de costes asociados en nuestro contexto, como tal es el caso de la AME y la IDCG.

El modelo de Shih et al., aunque válido, tiene ciertas limitaciones. Una de sus limitaciones más importantes es el utilizar costes de Países Bajos para los estados de salud asociados a la IDCG. Sin embargo, si quisiéramos replicar este mismo modelo en España nos encontraríamos con la misma dificultad, ya que no están disponibles en nuestro país estos costes para los estados de salud representados en el estudio de Shih. Por otro lado, en el estudio de Shih sí se utilizaron costes de un estudio australiano para los estados de salud asociado a la AME. Tampoco disponemos en España de datos de suficiente calidad que puedan representar el coste por los estados de salud de la AME. En el estudio de López-Bastida et al. (100) sobre el coste de la AME no hay un tamaño muestral suficiente como para obtener costes medios anuales para cada estado de salud: solo informaron el coste para el conjunto de la población y para el subgrupo de población más numeroso en la muestra que son aquellos con AME tipo II. Por su parte, Darbá et al. (104), en otro estudio más reciente, estimaron el coste total en una cifra muy superior a la de

López-Bastida y también superior a la estimada en el estudio australiano. No hay datos por tanto para AME tipo I ni para AME tipo III.

El análisis de transferibilidad no es concluyente, no nos permite afirmar que los resultados para Australia obtenidos por Shih et al. (103) son válidos para España, es decir, no podemos decir que el cribado conjunto de AME e IDCG es menos costoso y más efectivo que no cribar en el largo plazo en España a partir de las conclusiones del estudio australiano.

V.5. Coste-efectividad del cribado neonatal conjunto de la AME y la IDCG en España

Para este informe se estimó el coste-efectividad del cribado neonatal conjunto de la AME y la IDCG en España desde la perspectiva del SNS.

La combinación de los resultados de los modelos de coste-efectividad del cribado de la AME y del cribado de la IDCG permitió estimar costes, AVG y AVAC absolutos para cada alternativa en comparación e incrementales, incluyendo la RCEI. Los resultados muestran que cribar las dos enfermedades de forma conjunta es más efectivo que no cribar (862 AVAC frente a 394 AVAC) pero también que es mucho más costoso (20 millones de euros de diferencia incremental a favor de no cribar. La RCEI resultante para un horizonte temporal de 100 años (42 938 €/AVAC) está por encima del umbral de coste-efectividad de 25 000 €/AVAC (78). El análisis de sensibilidad mostró que la disminución del coste del kit de cribado apenas tiene efecto sobre la RCEI por el elevado peso de otros componentes del coste como son los medicamentos para la AME. Con estos resultados, y teniendo en cuenta el umbral de coste-efectividad de 25 000 €/AVAC, el cribado neonatal conjunto de la AME y la IDCG no podría considerarse coste-efectivo en España.

Cuando se aplicaron tasas de descuento diferenciadas para costes (3%) y efectos (1.5%), tal y como recomienda el NICE para intervenciones de salud pública donde los efectos se ven a largo plazo (124), la RCEI resultante de comparar el cribado conjunto de AME e IDCG frente a no cribar se estimó en 27 886 €/AVAC. Esta ratio es ligeramente superior al umbral de coste-efectividad de 25 000 €/AVAC.

Tanto en el trabajo de Shih et al. (103) como en el nuestro se obtienen ratios elevadas para el horizonte temporal de 5 años. Estas ratios se tornan más favorables al cribado para un horizonte temporal de 60 años (en nuestro modelo no hay grandes diferencias en los resultados a 60 y a 100 años). En el caso de Shih et al. el cribado neonatal de AME e IDCG

sería una alternativa dominante a los 60 años, mientras que en nuestro modelo no llegaría a ser coste-efectivo para un umbral de 25 000 €/AVAC. Si bien hay incertidumbres sobre los resultados a largo plazo y mayores certezas sobre el corto plazo, lo cierto es que el resultado de referencia debe ser aquel que recoja todos los efectos y costes, tanto si estos se producen en el corto plazo como en el largo plazo. En el caso de estas dos enfermedades el horizonte relevante es toda la vida de los sujetos.

La comparación de este modelo con el único existente con el mismo objetivo, el de Shih et al. (2022) (103), no es sencilla. Además de lo señalado en el apartado anterior, la estructura de ambos modelos es distinta, y en ambos casos se trata de modelos complejos debido a que son varias enfermedades, y a que el largo plazo abarca desde el cribado al inicio de la vida hasta el fallecimiento, pasando por los procesos de diagnóstico y tratamiento con varias opciones terapéuticas. Esta realidad compleja puede representarse de distintas maneras, de ahí que sea difícil comparar los modelos metodológicamente. No obstante, una diferencia fundamental entre ambos modelos radica en las combinaciones de uso de medicamentos consideradas. Mientras que en nuestro modelo se tienen en cuenta los tres medicamentos disponibles, en el de Shih et al. (103) no se tuvo en cuenta risdiplam para la AME ni la terapia génica para la IDCG.

V.6. Impacto presupuestario

El análisis de impacto presupuestario ha seguido la metodología propia y aceptada de este tipo de análisis (corto plazo, sin aplicar descuento, incluyendo solo costes, perspectiva del pagador público) (106), con la salvedad de que los costes no son los efectivamente soportados por el pagador. Se han utilizado los mismos costes que en el modelo económico, es decir, costes medios y costes identificados en la literatura y diferentes fuentes. Para que un análisis de impacto presupuestario sea completamente útil para la gestión de los presupuestos sanitarios, los costes deben ser los efectivamente soportados por la administración pública. En este caso, cada servicio regional de salud tendría que realizar sus propios cálculos con anterioridad a la implementación de la ampliación del programa de cribado neonatal si se decidiera incluir la AME y la IDCG.

Los resultados obtenidos no son comparables a los incluidos en el informe de posicionamiento terapéutico de risdiplam (39) ya que ahí se estima el coste bruto que supondría tratar al 100% de los nuevos casos en un año con cada uno de los tratamientos. En nuestro informe incluimos

otros costes más allá de los medicamentos y suponemos el uso de los tres medicamentos en distintas proporciones, pero con un mayor uso de OA sobre los otros dos medicamentos, en el escenario de referencia G, el cual también es utilizado en el análisis de impacto presupuestario. En cualquier caso, el informe muestra claramente el alto coste que supone el tratamiento con los medicamentos modificadores de la enfermedad AME sobre el total del coste que supondría para el presupuesto del SNS la inclusión de la AME y de la IDCG en el caso de que se optara por añadir estas dos enfermedades al programa de cribado neonatal en España.

V.7. Consideraciones finales

Los estudios farmacoeconómicos muestran que los tratamientos modificadores de la enfermedad en el caso de la AME no son coste-efectivos en comparación con el mejor tratamiento posible, para los umbrales de coste-efectividad habituales (130). No obstante, nusinersen, risdiplam y OA han ido siendo adoptados en todo el mundo como tratamientos modificadores de la AME. En España el tratamiento de la AME con nusinersen, risdiplam y OA está financiado por el SNS (34–36). La decisión de financiar estos y otros medicamentos obedece a varios criterios, donde el criterio de coste-efectividad es uno más de los criterios a considerar en la toma de decisiones según nuestra legislación. El peso que se le dé a este criterio frente a otros depende de las autoridades sanitarias. No obstante, no hay motivos para pensar que el coste-efectividad del cribado deba tener mayor peso que el coste-efectividad del tratamiento. Cabe recordar, además, que corresponde a la autoridad determinar si las decisiones se toman atendiendo a un umbral de coste-efectividad predefinido, y si este es igual para todos los problemas de salud, o si, por el contrario, determinadas enfermedades merecen un umbral de coste-efectividad más elevado del utilizado en este informe para la interpretación de los resultados. Mientras algunos autores han señalado que para enfermedades raras el umbral podría elevarse a 60 000 €/AVAC (131), otros autores han reestimado el umbral elevándolo a un rango entre 27 165 y 33 578 €/AVAC (132). Igualmente corresponde a las autoridades determinar el peso relativo del criterio de coste-efectividad frente a otros como el de eficacia, seguridad o equidad en el acceso.

A pesar de la evidencia identificada de efectividad (1,56) y coste-efectividad, la incertidumbre existente obliga a tomar decisiones con poca certeza. Un modelo matemático no puede suplir las carencias de evidencia de tipo epidemiológico o de costes locales, o la asociada a los tratamientos. Uno de los supuestos fuertes de los modelos realizados en

Australia (80,103) es el hecho de considerar que el efecto del tratamiento observado en los ensayos permanecerá en el tiempo. En nuestro modelo este supuesto se aplica en el Escenario 1. A día de hoy las pruebas científicas descansan sobre ensayos clínicos de corto plazo. Serán necesarios más estudios de más largo plazo, estudios post comercialización observacionales, que permitan corroborar que el efecto se mantiene en el tiempo.

Por otro lado, al igual que ya se mencionaba en el anterior informe de cribado neonatal de IDCG (2), es clave la negociación de un precio de la prueba de cribado que se ajuste a las expectativas de coste-efectividad. En la actualidad algunas CC. AA. están pagando un coste superior a 5 € por kit de cribado [comunicación personal]. La eficiencia de la decisión pasa por obtener el mejor precio posible para todo el territorio nacional. Si únicamente las CC. AA. con mayor número de nacimientos pueden negociar un buen precio, el precio medio pagado en el conjunto nacional puede ser superior al de eficiencia.

HIQA optó por no realizar una evaluación económica específica para Irlanda al considerar que dicho análisis no sería factible debido a las limitaciones de la evidencia disponible en ese momento (1). En nuestro análisis para España nos hemos encontrado con el reto de la falta de datos (sobre el efecto de los tratamientos a largo plazo, inexistencia de ensayos que comparen los tres tratamientos, etc.). Este modelo, aunque de largo plazo y aun habiéndose analizado múltiples escenarios, tiene limitaciones e incertidumbres, y no tanto por incertidumbres asociadas a la fiabilidad de la prueba de cribado o al coste del proceso de cribado, sino por el altísimo coste de los tratamientos modificadores de la AME y por la ausencia de pruebas sobre su efecto sobre la morbilidad y mortalidad en el largo plazo. Nada de esto era controlable, y por ese motivo se optó por presentar varios escenarios hipotéticos. Cabe la posibilidad de que ninguno de ellos represente la realidad que tendremos en el medio plazo. En cualquier caso, de implementarse el cribado neonatal de estas dos enfermedades, sería fundamental monitorizar los resultados y realizar el consiguiente estudio farmacoeconómico y el coste-efectividad del cribado implementado.

Por último, HIQA propone considerar si la recomendación de cribado debería especificar si el objetivo es identificar todos los casos de AME resultantes de una delección homocigota de *SMN1* o identificar el subconjunto de casos más propensos a desarrollar una enfermedad clínicamente significativa (1). Según se discute en el informe de HIQA, se podría diseñar una definición de positividad de cribado basada en el número de copias de *SMN2* de modo que solo aquellos con AME que

tengan un número de copias dentro de un rango determinado sean revelados como positivos en el cribado (1). Por otro lado, podría ser cuestionable el identificar a recién nacidos como portadores de una condición en ausencia de una correlación clara entre el genotipo y el fenotipo, y tratarlos en consecuencia (tal es el caso de tratar durante años, con el riesgo de efectos adversos asociados a los tratamientos, a algunos de aquellos sujetos con 2 o 3 copias que habrían debutado con AME tipo III en un escenario sin cribado). Aunque el número de casos en estas condiciones puede ser bajo y esto puede conllevar problemas éticos, esto escapa al alcance del presente informe.

VI. Conclusiones

- La evidencia disponible en la literatura científica para el cribado neonatal de la AME muestra una amplia variabilidad de resultados (desde no coste-efectivo hasta dominante) en función de la estrategia de tratamiento considerada y el coste de los tratamientos disponibles. Otros parámetros que introducen incertidumbre en las RCEI estimadas son la incidencia de la AME y los valores considerados para las utilidades de los diferentes estados de salud.
- La única evaluación económica identificada en la literatura para el cribado neonatal conjunto de la AME y la IDCG muestra un resultado de no coste-efectividad en el corto plazo y dominancia en el largo plazo, aunque este estudio presenta limitaciones en cuanto al efecto de los tratamientos de la AME en el largo plazo y los costes asociados a las dos enfermedades.
- La evaluación económica realizada para España, comparando el cribado neonatal conjunto de la AME y la IDCG con la alternativa de no cribar, resultó en una RCEI (42 938 €/AVAC) superior al umbral de 25 000 €/AVAC, desde la perspectiva del SNS. Este resultado es consistente en la gran mayoría de los análisis de sensibilidad determinísticos realizados. Sin embargo, las limitaciones del análisis realizado son diversas, basadas fundamentalmente en la disponibilidad de datos, y podrían condicionar este resultado. Los principales factores que afectan a los resultados son el uso y el precio de los medicamentos modificadores de la enfermedad AME y la tasa de descuento aplicada.
- Si se aplicaran tasas de descuento diferenciadas para costes (3%) y efectos (1.5%) y si se utilizara como criterio para la toma de decisiones un umbral de coste-efectividad superior al estimado para España (25 000 €/AVAC) por tratarse de una enfermedad rara, entonces el cribado neonatal conjunto de la AME y la IDCG podría considerarse coste-efectivo, aunque en la actualidad las guías españolas no hacen una recomendación clara sobre la modificación de estos parámetros.
- Se estima que la introducción del cribado neonatal conjunto de la AME y la IDCG tendría un impacto presupuestario neto a los cinco años de al menos 28.5 millones de euros para el SNS, con un

aporte mayor al coste total por parte del tratamiento con los medicamentos modificadores de la enfermedad AME.

Contribución de los autores y revisores externos

Autores

- *Lidia García Pérez*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Diseño del modelo, revisión de la literatura económica, redacción parcial del informe, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Carmen Guirado Fuentes*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Diseño del modelo, revisión de la literatura económica, redacción parcial del informe, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *María del Carmen Velázquez Perelló*. Servicio de Farmacología Clínica. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias - Revisión de la literatura, redacción parcial del informe, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Cristina Valcárcel Nazco*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Consultoría, redacción parcial del informe, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Estefanía Herrera Ramos*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Documentación, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.

- *Violeta Cazaña Pérez*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Redacción parcial del informe, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.

Responsable de Agencia

Lilisbeth Perestelo Pérez. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Prevención y Promoción de la Salud (RICAPPS)

Documentalistas

Estefanía Herrera Ramos. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias

Leticia Rodríguez Rodríguez. Documentalista externa.

Personal de apoyo

Carlos González Rodríguez. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias

Carlos Díaz González. Servicio Canario de la Salud

Benjamín Rodríguez Díaz. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias

Revisores externos

Elena Dulín. Responsable del Laboratorio de Cribado Neonatal de la Comunidad de Madrid de 1985 a 2018.

Declaración de intereses

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

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

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

Representantes de grupos de interés

Representantes de pacientes y familiares

- *Begoña Martín Bielsa*, Directora de la Federación ASEM, actuando en nombre de la Federación Española de Enfermos Neuromusculares (ASEM) - Revisión de la versión preliminar del informe
- *Maria Grazia Cattinari*, Directora Médica de Fundame, y *Álvaro Hidalgo*, Director del Grupo de Investigación en Economía de la Salud y Gestión Sanitaria de la Universidad de Castilla-La Mancha, actuando en nombre de la Fundación de Atrofia Muscular Espinal (Fundame) - Revisión de la versión preliminar del informe

Representantes de sociedades científicas

- *Yolanda González Irazabal*, FEA en Cribado neonatal y metabolopatías, experta designada por la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio, Comisión de Diagnóstico Perinatal (SEQCML-DP) - Revisión de la versión preliminar del informe
- *Ana Camacho Salas*, Neuróloga infantil en Hospital 12 de Octubre, experta designada por la Sociedad Española de Neurología (SEN) - Revisión de la versión preliminar del informe
- *María Itxaso Martí Carrera*, Neuropediatra en Hospital Universitario Donostia, experta designada por la Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP) - Revisión de la versión preliminar del informe

Industria

Ninguna compañía revisó finalmente la versión preliminar del informe.

Referencias

1. Health Information and Quality Authority. Health technology assessment of the addition of spinal muscular atrophy (SMA) to the National Newborn Bloodspot Screening Programme [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2023-11/Addition-of-SMA-to-NNBSP.pdf>
2. García-Pérez L, Cantero Muñoz P, Guirado Fuentes C, et al. Cribado neonatal de la inmunodeficiencia combinada grave: análisis coste-efectividad. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. 2020. (Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).
3. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders*. febrero de 2018;28(2):103-15.
4. Wirth B, Karakaya M, Kye MJ, Mendoza-Ferreira N. Twenty-Five Years of Spinal Muscular Atrophy Research: From Phenotype to Genotype to Therapy, and What Comes Next. *Annu Rev Genom Hum Genet*. 31 de agosto de 2020;21(1):231-61.
5. Clasificación Internacional de Enfermedades, Undécima Revisión (CIE-11). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2022. Licencia: CC BY-ND 3.0 IGO.
6. Mercuri E, Pera MC, Scoto M, Finkel R, Muntoni F. Spinal muscular atrophy — insights and challenges in the treatment era. *Nat Rev Neurol*. diciembre de 2020;16(12):706-15.
7. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal muscular atrophy. 2020. In: *GeneReviews* [Internet]. Seattle: University of Washington. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>.
8. Singh RN, Howell MD, Ottesen EW, Singh NN. Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms*. marzo de 2017;1860(3):299-315.

9. Chaytow H, Huang YT, Gillingwater TH, Faller KME. The role of survival motor neuron protein (SMN) in protein homeostasis. *Cell Mol Life Sci.* noviembre de 2018;75(21):3877-94.
10. Butchbach MER. Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases. *Front Mol Biosci* [Internet]. 10 de marzo de 2016 [citado 30 de mayo de 2024];3. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fmolb.2016.00007/abstract>
11. Butchbach MER. Genomic Variability in the Survival Motor Neuron Genes (SMN1 and SMN2): Implications for Spinal Muscular Atrophy Phenotype and Therapeutics Development. *IJMS.* 23 de julio de 2021;22(15):7896.
12. Keinath MC, Prior DE, Prior TW. Spinal Muscular Atrophy: Mutations, Testing, and Clinical Relevance. *TACG.* enero de 2021;Volume 14:11-25.
13. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy – New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *JND.* 22 de enero de 2020;7(1):1-13.
14. Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular Disorders.* marzo de 2018;28(3):208-15.
15. Nishio H, Niba ETE, Saito T, Okamoto K, Takeshima Y, Awano H. Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. *IJMS.* 26 de julio de 2023;24(15):11939.
16. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J Rare Dis.* diciembre de 2017;12(1):124.
17. FUNDAME. Disponible en: <https://www.fundame.net/que-es-la-ame/>
18. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update

- on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology*. 2020;40(1):24-64.
19. Dvorak CC, Haddad E, Heimall J, Dunn E, Buckley RH, Kohn DB, et al. The diagnosis of severe combined immunodeficiency (SCID): The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) 2022 Definitions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. febrero de 2023;151(2):539-46.
 20. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. enero de 2018;38(1):96-128.
 21. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in 11 Screening Programs in the United States. *JAMA*. 20 de agosto de 2014;312(7):729.
 22. Dvorak CC, Haddad E, Buckley RH, Cowan MJ, Logan B, Griffith LM, et al. The genetic landscape of severe combined immunodeficiency in the United States and Canada in the current era (2010-2018). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. enero de 2019;143(1):405-7.
 23. Hershfield M, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. Editors, editor. *GeneReviews®*. Seattle: University of Washington; 2017. Adenosine Deaminase Deficiency. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1483/>
 24. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. enero de 2020;40(1):24-64.
 25. McWilliams LM, Dell Railey M, Buckley RH. Positive Family History, Infection, Low Absolute Lymphocyte Count (ALC), and Absent Thymic Shadow: Diagnostic Clues for All Molecular Forms of Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2015;3(4):585-91.

26. Abolhassani H, Chou J, Bainter W, Platt CD, Tavassoli M, Momen T, et al. Clinical, immunologic, and genetic spectrum of 696 patients with combined immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. abril de 2018;141(4):1450-8.
27. Chantal Lagresle-Peyrou, Aurélien Olichon, Hanem Sadek, Philippe Roche, Claudine Tardy, Cindy Da Silva, et al. A gain-of-function RAC2 mutation is associated with bone-marrow hypoplasia and an autosomal dominant form of severe combined immunodeficiency. *haematol*. 9 de enero de 2020;106(2):404-11.
28. Allenspach E, Rawlings D, Petrovic A, et al. X-Linked Severe Combined Immunodeficiency. En: *GeneReviews®* [Internet]. Seattle: University of Washington; 2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1410/>
29. Orphanet. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos [Internet]. 2019 [citado 2 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?Ing=ES>
30. Van Der Burg M, Mahlaoui N, Gaspar HB, Pai SY. Universal Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Front Pediatr*. 18 de septiembre de 2019;7:373.
31. Argudo-Ramírez A, Martín-Nalda A, Marín-Soria JL, López-Galera RM, Pajares-García S, González De Aledo-Castillo JM, et al. First Universal Newborn Screening Program for Severe Combined Immunodeficiency in Europe. Two-Years' Experience in Catalonia (Spain). *Front Immunol*. 22 de octubre de 2019;10:2406.
32. De Felipe B, Olbrich P, Goycochea-Valdivia W, Delgado-Pecellin C, Sanchez-Moreno P, Sánchez B, et al. Newborn Screening for Primary T- and B-Cell Immune Deficiencies—A Prospective Study in Andalucía. *IJNS*. 7 de octubre de 2017;3(4):27.
33. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. *J Child Neurol*. agosto de 2007;22(8):1027-49.
34. Ministerio de Sanidad. Acuerdos de la Reunión de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos - Sesión 209 de 03/02/2021 - Spinraza® [Internet]. 2021 [citado 17 de julio de 2024]. Disponible en:

- https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInterministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/ACUERDOS_CIPM_209_3_febrero_2021_web.pdf
35. Ministerio de Sanidad. Acuerdos de la Reunión de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos - Sesión 211 de 07/04/2021 - Zolgensma® [Internet]. 2021 [citado 17 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInterministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/ACUERDOS_DE_LA_CIPM_2112_web.pdf
 36. Ministerio de Sanidad. Acuerdos de la Reunión de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos - Sesión 224 de 05/05/2022 - Evrysdi® [Internet]. 2022 [citado 17 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInterministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/20220602_ACUERDOS_CIPM_224.pdf
 37. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nusinersen (Spinraza®) en atrofia muscular espinal [Internet]. Ministerio de Sanidad; 2018 p. 8. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nusinersen-Spinraza-atrofia-muscular-espinal.pdf>
 38. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) en Atrofia Muscular Espinal [Internet]. Ministerio de Sanidad; 2022 p. 11. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_11-2022-Zolgensma.pdf
 39. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de risdiplam (Evrysdi®) en atrofia muscular espinal [Internet]. Ministerio de Sanidad; 2022 p. 22. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_21-2022-Evrysdi.pdf
 40. Dorsey M, Puck J. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in the US: Current Status and Approach to Management. IJNS. 21 de junio de 2017;3(2):15.

41. Orphanet. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Disponible en: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/183660?name=inmunodeficiencia%20combinada%20grave&mode=name> [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/183660?name=inmunodeficiencia%20combinada%20grave&mode=name>
42. National Center for Advancing Translational Sciences. Genetic and Rare Diseases Information Center. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/13312/inmunodeficiencia-combinada-grave> [Internet]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/13312/inmunodeficiencia-combinada-grave>
43. Screening Technology And Research in Genetics (STAR-G) Project. Severe Combined Immunodeficiency Honolulu: HRSA/MCHB; 2014 [citado 17 ene 2018]. Disponible en: <https://www.newbornscreening.info/Parents/otherdisorders/SCID.html>. [Internet]. Disponible en: <https://www.newbornscreening.info/Parents/otherdisorders/SCID.html>.
44. Kohn DB, Hershfield MS, Puck JM, Aiuti A, Blincoe A, Gaspar HB, et al. Consensus approach for the management of severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143(3):852-63.
45. Pavel-Dinu M, Wiebking V, Dejene BT, Srifa W, Mantri S, Nicolas CE, et al. Gene correction for SCID-X1 in long-term hematopoietic stem cells. *Nature communications*. 2019;10(1):1634.
46. South E, Cox E, Meader N, Woolacott N, Griffin S. Strimvelis® for Treating Severe Combined Immunodeficiency Caused by Adenosine Deaminase Deficiency: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Highly Specialised Technology Evaluation. *PharmacoEconomics - Open*. 2019;3(2):151-61.
47. Allenspach E, Rawlings D, Scharenberg A, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al., editor. *GeneReviews®*. Seattle: University of Washington; 2016. X-Linked Severe Combined Immunodeficiency. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1410/>

48. Heimall J, Logan BR, Cowan MJ, Notarangelo LD, Griffith LM, Puck JM, et al. Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: A PIDTC natural history study. *Blood*. 2017;130(25):2718-27.
49. Heimall J, Cowan MJ. Long term outcomes of severe combined immunodeficiency: therapy implications. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2017;13(11):1029-40.
50. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(5):434-46.
51. Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, Koval C, Haser B, Ortiz V, et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genetics in Medicine*. junio de 2018;20(6):608-13.
52. Cantero Muñoz P, Puñal Riobóo J. Efectividad clínica del cribado neonatal para la detección precoz de la inmunodeficiencia combinada grave. 2018. (Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t).
53. Olbrich P, De Felipe B, Delgado-Pecellin C, Rodero R, Rojas P, Aguayo J, et al. Primer estudio piloto en España sobre el cribado neonatal de las inmunodeficiencias primarias: TRECS y KRECS identifican linfopenias T y B graves. *Anales de Pediatría*. noviembre de 2014;81(5):310-7.
54. PerkinElmer. EONIS Platform [Internet]. Waltham: PerkinElmer; 2023 [cited 2023 March 15]. Available from: <https://rh.perkinelmer.com/products/eonissystem/>.
55. Roche-TIB molbiol. LightMix® TREC KREC SMA Newborn Assay (CE-IVD). Available from: <https://diagnostics.roche.com/us/en/products/product-category/lightmix-and-lightmix-modular-assays.html#overview>.
56. Llanos Méndez A, Romero Tabares A. Efectividad clínica y seguridad del cribado neonatal de la atrofia muscular espinal. Revisión sistemática [Internet]. 2023. Disponible en:

- <https://www.aetsa.org/publicacion/efectividad-clinica-y-seguridad-del-cribado-neonatal-de-la-atrofia-muscular-espinal/>
57. Alianza Europea para el Detección Temprana de la Atrofia Muscular Espinal en Recién Nacidos. Mapa de Estado. Avances en el cribado neonatal de la AME en Europa [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.sma-screening-alliance.org/map>
 58. López-Nevado, M, González-Granado, LI, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) by quantification of T-cell excision circles (TRECS) and kappa deleting recombination excision circles (KRECS) in Guthrie card: first pilot study in Madrid Community. 41 Congreso de la Sociedad Española de Inmunología; 2019; Sevilla.
 59. Valencia University Hospital. La Fe will launch a pilot program of newborn screening to detect spinal muscular atrophy [Internet]. Valencia: Valencia University Hospital; 2021 [cited 2023 August 02]. http://www.lafe.san.gva.es/en/noticias/-/asset_publisher/D6Zy/content/la-fe-pondra-en-marcha-el-programa-piloto-de-cribado-neonatal-para-detectar-la-atrofia-muscular-espinal/maximized/http://www.lafe.san.gva.es/ca/home/-/asset_publisher/Gv2P/content/el-iis-la-fe-analiza-el-impacto-del-cribado-neonatal-y-de-los-nuevos-tratamientos-en-el-futuro-de-la-atrofia-muscular-espinal/mapa-web.
 60. Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. 2014. (Boletín Oficial del Estado BOE núm. 269, 6 de noviembre).
 61. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 29 de marzo de 2021;372:n71.
 62. Health Information and Quality Authority. Protocol for the Health Technology Assessment of the addition of spinal muscular atrophy (SMA) to the National Newborn Bloodspot Screening Programme [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2023-07/Protocol%20HTA%20of%20the%20addition%20of%20SMA%20to%20the%20NNBSP.pdf>

63. Mandrik OL, Severens JLH, Bardach A, Ghabri S, Hamel C, Mathes T, et al. Critical Appraisal of Systematic Reviews With Costs and Cost-Effectiveness Outcomes: An ISPOR Good Practices Task Force Report. *Value Health*. abril de 2021;24(4):463-72.
64. Welte R, Feenstra T, Jager H, Leidl R. A Decision Chart for Assessing and Improving the Transferability of Economic Evaluation Results Between Countries: *PharmacoEconomics*. 2004;22(13):857-76.
65. Shemilt I, Thomas J, Morciano M. A web-based tool for adjusting costs to a specific target currency and price year. *Evidence & Policy: A Journal of Research, Debate and Practice*. 2010;6(1):51-9.
66. Evers S, Goossens M, de Vet H, van Tulder M, Ament A. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005;21(2):240-5.
67. Jaime Caro J, Eddy DM, Kan H, Kaltz C, Patel B, Eldessouki R, et al. Questionnaire to assess relevance and credibility of modeling studies for informing health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health*. marzo de 2014;17(2):174-82.
68. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programme*. Third edition. Oxford: Oxford University Press; 2005.
69. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gaceta Sanitaria*. 2010;24(2):154-70.
70. Bessey A, Chilcott J, Leaviss J, De La Cruz C, Wong R. A Cost-Effectiveness Analysis of Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in the UK. *IJNS*. 30 de agosto de 2019;5(3):28.
71. Chilcott J. *Cost-effectiveness of screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in the NHS Newborn Blood Spot Screening Programme*. Sheffield; 2017.
72. Instituto Nacional de Estadística (INE). *Tablas de mortalidad por año, sexo, edad y funciones*. Año 2022 [Internet]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=27153&L=0>

73. MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD, Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal. Objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud [Internet]. 2013 nov. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/cribadoNeonatal/enfermedadesEndocrinoMetabolicas/documentosTecnicos.htm>
74. Comité Asesor para la Financiación de la Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud (CAPF). Guía de evaluación económica de medicamentos [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacacia/comitesAdscritos/pres-tacionFarmaceutic-a/docs/20240227_CAPF_Guia_EE_definitiva.pdf
75. EUnetHTA. Methods for health economic evaluations - A guideline based on current practices in Europe [Internet]. 2014. Disponible en: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/Methods_for_health_economic_evaluations.pdf
76. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de Datos de Información Sanitaria BotPlus [Internet]. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/inicio/botplus20/Paginas/Bot-PLUS-2-0.aspx>
77. Oblikue Consulting SL. Base de datos de costes sanitarios y ratios coste-efectividad españoles: eSalud [Internet]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>
78. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Health economics*. 2018;27(4):746-61.
79. Dangouloff T, Thokala P, Stevenson MD, Deconinck N, D'Amico A, Daron A, et al. Cost-effectiveness of spinal muscular atrophy newborn screening based on real-world data in Belgium. *Neuromuscular Disorders*. enero de 2024;34:61-7.
80. Shih ST, Farrar MA, Wiley V, Chambers G. Newborn screening for spinal muscular atrophy with disease-modifying therapies: a cost-

- effectiveness analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. diciembre de 2021;92(12):1296-304.
81. Velikanova R, van der Schans S, Bischof M, van Olden RW, Postma M, Boersma C. Cost-Effectiveness of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in The Netherlands. *Value Health*. octubre de 2022;25(10):1696-704.
 82. Weidlich D, Servais L, Kausar I, Howells R, Bischof M. Cost-Effectiveness of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in England. *Neurol Ther*. agosto de 2023;12(4):1205-20.
 83. Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A, Connolly A, Darras B, Day J, et al. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *J Neuromuscul Dis*. 5(2):145-58.
 84. Glascock J, Sampson J, Connolly AM, Darras BT, Day JW, Finkel R, et al. Revised Recommendations for the Treatment of Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy Via Newborn Screening Who Have 4 Copies of SMN2. *J Neuromuscul Dis*. 7(2):97-100.
 85. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Protocolo farmacoclínico del tratamiento con onasemnogén abeparvovec (Zolgensma®) en pacientes con atrofia muscular espinal en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. Ministerio de Sanidad; 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/valtermed/docs/20220408_Protocolo_farmacoclinico_Zolgensma_AM E.pdf
 86. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Protocolo clínico de uso de Nusinersen y Risdiplam para la Atrofia Muscular Espinal (AME) en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. Ministerio de Sanidad; 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/valtermed/docs/20240219_Protocolo_AME.pdf
 87. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord*. noviembre de 2019;29(11):842-56.

88. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med.* julio de 2022;28(7):1381-9.
89. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med.* julio de 2022;28(7):1390-7.
90. Study Details | A Study of Risdiplam in Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy | ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 16 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03779334>
91. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2 de noviembre de 2017;377(18):1723-32.
92. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 15 de febrero de 2018;378(7):625-35.
93. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Neurology.* abril de 2021;20(4):284-93.
94. Study Details | Investigate Safety, Tolerability, PK, PD and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Infants With Type1 Spinal Muscular Atrophy | ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 16 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02913482>
95. Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 11 de marzo de 2021;384(10):915-23.
96. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Oskoui M, Saito K, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2):

- a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. enero de 2022;21(1):42-52.
97. Oskoui M, Day JW, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Saito K, et al. Two-year efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA). *J Neurol*. mayo de 2023;270(5):2531-46.
 98. García Romero M del M, Pascual Pascual SI. Atrofia muscular espinal. *Protoc diagn ter pediatr*. 2022;179-85.
 99. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. 1st edition. Oxford: Oxford University Press; 2006. 256 p.
 100. López-Bastida J, Peña-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, Tizzano E, Sefton M, Oliva-Moreno J. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. *Orphanet J Rare Dis*. diciembre de 2017;12(1):141.
 101. Landfeldt E, Edström J, Sejersen T, Tulinius M, Lochmüller H, Kirschner J. Quality of life of patients with spinal muscular atrophy: A systematic review. *European Journal of Paediatric Neurology*. mayo de 2019;23(3):347-56.
 102. Sutherland CS, Hudson P, Mitchell S, Paracha N. Systematic Literature Review to Identify Utility Values in Patients with Spinal Muscular Atrophy (SMA) and Their Caregivers. *PharmacoEconomics*. abril de 2022;40(S1):39-67.
 103. Shih STF, Keller E, Wiley V, Farrar MA, Wong M, Chambers GM. Modelling the Cost-Effectiveness and Budget Impact of a Newborn Screening Program for Spinal Muscular Atrophy and Severe Combined Immunodeficiency. *Int J Neonatal Screen*. 20 de julio de 2022;8(3):45.
 104. Darbà J, Marsà A. Patient characteristics and hospitalisation costs of spinal muscular atrophy in Spain: a retrospective multicentre database analysis. *BMJ Open*. noviembre de 2019;9(11):e031271.
 105. Paracha N, Hudson P, Mitchell S, Sutherland CS. Systematic Literature Review to Assess the Cost and Resource Use Associated with Spinal Muscular Atrophy Management. *PharmacoEconomics*. abril de 2022;40(S1):11-38.

106. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 17(1):5-14.
107. Jalali A, Rothwell E, Botkin JR, Anderson RA, Butterfield RJ, Nelson RE. Cost-Effectiveness of Nusinersen and Universal Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr*. diciembre de 2020;227:274-280.e2.
108. Assessment of the suitability of neonatal screening for spinal muscular atrophy (Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale) [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_Amyotrophie_spinale_Avis.pdf
109. Ghetti G, Mennini FS, Marcellusi A, Bischof M, Pistillo GM, Pane M. Cost-Effectiveness Analysis of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in Italy. *Clin Drug Investig*. septiembre de 2024;44(9):687-701.
110. Finkel RS, Farrar MA, Vlodavets D, Servais L, Zanolini E, Al-Muhaizea M, et al. RAINBOWFISH: Preliminary Efficacy and Safety Data in Risdiplam-Treated Infants with Presymptomatic SMA (P17-5.003). *Neurology*. 3 de mayo de 2022;98(18_supplement):1636.
111. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, McCollly M, Lowes LP, Alfano LN, et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Apeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol*. 1 de julio de 2021;78(7):834-41.
112. Health Information and Quality Authority. Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies in Ireland [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2020-09/HTA-Economic-Guidelines-2020.pdf>
113. Australian Government (Department of Health and Aged Care). The Australian health system [Internet]. [citado 17 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.health.gov.au/about-us/the-australian-health-system>

114. Ministerio de Sanidad, Grupo de trabajo de la Ponencia de cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública. Documento marco sobre cribado poblacional [Internet]. 2010. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/documentosTecnicos/docs/Cribado_poblacional.pdf
115. Newborn bloodspot screening: national policy framework. Canberra: Commonwealth of Australia. Department of Health; 2018.
116. Australian Government (Department of Health and Aged Care) - The Pharmaceutical Benefits Scheme. Nusinersen [Internet]. [citado 17 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/11363C-11378W>
117. Grupo Banco Mundial. Datos de libre acceso del Banco Mundial [Internet]. Disponible en: <https://datos.bancomundial.org/>
118. Grupo de trabajo del Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal del SCS (Ponencia de cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública. Informe de Evaluación del Programa de Cribado Neonatal del Sistema Nacional de Salud. Año 2019 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2021 p. 52. Report No.: NIPO: 133-21-050-9. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/cribadoNeonatal/enfermedadesEndocrinoMetabolicas/docs/informes/InformeDeEvaluacionSICN_2019.pdf
119. Aragon-Gawinska K, Mouraux C, Dangouloff T, Servais L. Spinal Muscular Atrophy Treatment in Patients Identified by Newborn Screening—A Systematic Review. *Genes*. 29 de junio de 2023;14(7):1377.
120. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*. 26 de agosto de 2014;83(9):810-7.
121. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krossschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. Natural history of infantile - onset spinal muscular atrophy. *Annals of Neurology*. diciembre de 2017;82(6):883-91.
122. Aponte Ribero V, Martí Y, Batson S, Mitchell S, Gorni K, Gusset N, et al. Systematic Literature Review of the Natural History of Spinal Muscular Atrophy: Motor Function, Scoliosis, and Contractures.

Neurology [Internet]. 21 de noviembre de 2023 [citado 16 de agosto de 2024];101(21). Disponible en: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000207878>

123. Lusakowska A, Jedrzejowska M, Kaminska A, Janiszewska K, Grochowski P, Zimowski J, et al. Observation of the natural course of type 3 spinal muscular atrophy: data from the polish registry of spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* diciembre de 2021;16(1):150.
124. National Institute for Health and Care Excellence. NICE health technology evaluations: the manual.
125. Erdos J, Wild C. Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam or combination therapies: A systematic review of real-world study data. *European Journal of Paediatric Neurology.* julio de 2022;39:1-10.
126. Giess D, Erdos J, Wild C. An updated systematic review on spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec (at least 24 months), risdiplam (at least 12 months) or combination therapies. *European Journal of Paediatric Neurology.* julio de 2024;51:84-92.
127. Pitarch Castellano I, Cabrera-Serrano M, Calvo Medina R, Cattinari MG, Espinosa García S, Fernández-Ramos JA, et al. Consenso Delphi de las recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con atrofia muscular espinal en España (consenso RET-AME). *Neurología.* abril de 2022;37(3):216-28.
128. Munell F, Pitarch Castellano I, Nascimento Osorio A, Grimalt Calatayud MA, López M, Calvo R, et al. Documento de Manejo Clínico-Práctico de la Terapia Génica con Onasemnogén Abeparvovec en Atrofia Muscular Espinal.
129. Valcárcel Nazco C, García Pérez L, Linertová R, Castilla I, Vallejo Torres L, Ramos Goñi JM, et al. [Cost-effectiveness methods of newborn screening assessment.]. *Rev Esp Salud Publica.* 26 de enero de 2021;95:e202101009.
130. Motta-Santos A, Noronha K, Reis C, Freitas D, Carvalho L, Andrade M. Cost-Effectiveness of Technologies for the Treatment of Spinal

- Muscular Atrophy: A Systematic Review of Economic Studies. *Value in Health Regional Issues*. julio de 2024;42:100985.
131. Sacristán JA, Oliva J, Campillo-Artero C, Puig-Junoy J, Pinto-Prades JL, Dilla T, et al. ¿Qué es una intervención sanitaria eficiente en España en 2020? *Gaceta Sanitaria*. marzo de 2020;34(2):189-93.
 132. Vallejo-Torres L. Estimating the Incremental Cost Per QALY Produced by the Spanish NHS: A Fixed-Effect Econometric Approach. *PharmacoEconomics* [Internet]. 25 de octubre de 2024 [citado 11 de noviembre de 2024]; Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s40273-024-01441-4>
 133. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. *J Child Neurol*. agosto de 2007;22(8):1027-49.

Anexos

Anexo 1. Actualización y adaptación del informe de HIQA sobre el cribado neonatal de la AME

Informe evaluado: Health Information and Quality Authority. Health technology assessment of the addition of spinal muscular atrophy (SMA) to the National Newborn Bloodspot Screening Programme [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2023-11/Addition-of-SMA-to-NNBSP.pdf>

Para evitar duplicidades y tras identificar el informe de HIQA, se procedió a considerar su posible utilización. En primer lugar, se valoró el informe de HIQA para determinar la posibilidad de adaptarlo por medio de varios instrumentos: EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit (Herramienta para la adaptación de informes de evaluación de tecnologías sanitarias) y CICERO (instrumento para la valoración de la calidad de revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas). En segundo lugar, se procedió a adaptarlo parcialmente. A continuación, se detallan ambos procesos.

Tabla A1.1. Valoración de informe de HIQA mediante el EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit (Herramienta para la adaptación de informes de ETS de EUnetHTA)		
Módulo 1. Preguntas rápidas de selección (Speedy sifting)		
1. ¿Son las preguntas de investigación realizadas relevantes para la pregunta actual?	Sí. El abordaje del informe HIQA es más amplio, pero entre otras incluye todas las preguntas relevantes para este informe.	
2. ¿Cuál es el idioma del informe? Inglés ¿Es posible la traducción?	Sí	
3. ¿Se incluye una descripción de la tecnología sanitaria evaluada?	Sí, la tecnología evaluada en el informe HIQA coincide con la del actual informe de evaluación de tecnología sanitaria.	
4. ¿Se especifica el alcance de la evaluación?	Sí, el alcance incluye la descripción de la tecnología (cribado neonatal de la AME), epidemiología y carga de la enfermedad, efectividad clínica del cribado, revisión de tratamientos, revisión sistemática del coste-efectividad del cribado, implicaciones organizacionales y presupuestarias, consideraciones éticas y	

	sociales asociadas con la adición de la AME al cribado neonatal.
5. ¿Incluye el informe revisión externa?	No se informa explícitamente que este informe de evaluación de tecnología sanitaria haya pasado un proceso de revisión externa, si bien mencionan el Grupo de Expertos Asesores (<i>Expert Advisory Group</i>) que incluye 23 expertos de diferentes organizaciones.
6. ¿Existe algún conflicto de intereses?	Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.
7. ¿Cuándo se realizó el informe? ¿Está obsoleta la información proporcionada?	El informe se publicó en noviembre de 2023 y la búsqueda en las bases electrónicas se realizó en enero de 2023.
8. ¿Se ha descrito adecuadamente la metodología del informe de evaluación?	Sí, la metodología descrita permite replicar el proceso de búsqueda, extracción y síntesis de la información.

Módulo 2. Herramienta principal (Main toolkit)

Preguntas para el dominio “Uso de la tecnología”:

Valoración de la relevancia	
1. ¿Cuál es la pregunta de investigación considerada?	Evaluar la efectividad clínica y el coste-efectividad del cribado neonatal de la AME
¿Es relevante para la pregunta de tu informe?	Sí; el interés del presente informe es el cribado neonatal de la AME y el cribado conjunto de la AME y la IDCG. El informe de HIQA cubre tanto uno como otro.
Valoración de la fiabilidad	
2. ¿Se definieron de un modo adecuado la población diana, intervenciones, comparaciones entre intervenciones y las variables?	Sí
3. ¿La información que se aporta sobre el empleo de la tecnología y su desarrollo es completa y exhaustiva?	Sí
¿Están bien documentadas la metodología y las fuentes empleadas para elaborar los antecedentes?	Sí
4. ¿Se describen adecuadamente los patrones de uso, difusión e indicaciones?	Sí
5. ¿Se incluye el análisis del estado de la regulación de la tecnología (condiciones de autorización y financiación, situación en otros países)?	Sí
Valoración de la transferibilidad	
6. ¿Hay alguna consideración sobre cuándo y cómo las características técnicas afectan a los resultados?	Sí
7. ¿Hay diferencias en el empleo de la tecnología en subgrupos de interés (comparado con el empleo descrito en el informe de ETS a adaptar)?	No

Fuente del instrumento original: EUnethTA HTA Adaptation Toolkit para la adaptación de informes de ETS: EunethTA. EunethTA WP5 JA2. EunethTA HTA adaptation toolkit and glossary, version 5 [Monografía en internet]. Copenhague: EunethTA; 2011 [citado 2 de julio 21015]. Disponible en <http://www.eunethta.eu/outputs/eunethta-hta-adaptation-toolkit>.

Fuente de la traducción: Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, Triñanes Pego Y, Molina López T y López García M en representación del Grupo de trabajo de la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; 2016.

Tabla A1.2. Valoración de la revisión sistemática de evaluaciones económicas incluida en el informe de HIQA mediante el instrumento CICERO

Stage 1. Planning and development	
Question 1. Is the review conducted according to the predefined protocol?	No
1.1 Was evidence provided to document that the review methods were established prior to the conduct of the review?	Sí
1.2 Did the review report whether there were any deviations from the protocol?	No
Question 2. Does the review clearly report targeted population, outcomes, time horizon, study perspective, study design, and, when applicable, intervention(s) and comparator(s)?	Sí
Stage 2. Search for evidence	
Question 3. Did the review authors provide a detailed search strategy(-ies) for <u>at least one</u> database that includes the search month and year?	Sí
Question 4. Is the search comprehensive and adequate?	Sí
4.1 Did the search include an argued range of databases / electronic sources for published literature relevant to the aim of the review?	Sí
4.2 Was supplemental searching conducted to identify relevant reports for cost - or cost-effectiveness outcomes that were not identified in the database search(es)?	Sí
4.3 Was a search for the relevant grey literature performed?	Sí
4.4 Were the terms and structure of the search strategy sufficient to retrieve as many eligible studies as possible?	Sí
Question 5. Were the search dates for the review provided? If “Yes”, was any justification for the search date provided?	No
Stage 3. Study selection and eligibility	
Question 6. Are the inclusion criteria relevant?	Sí
6.1. Did the review authors clearly report their inclusion criteria?	Sí
6.2. Are the inclusion criteria appropriate to answer the research question?	Sí
Question 7. Is the study selection process appropriate?	Sí

7.1 Did the review authors perform each step of the study selection independently in duplicate?	Si
7.2 If any restrictions to evidence inclusion were applied (ex. date, publication format or language), were they justified by the objectives of the review?	Si
Stage 4. Critical appraisal of included studies	
Question 8. Was an assessment of the methodological quality of included studies performed?	Si
Stage 5. Data extraction and synthesis	
Question 9. Were the studies' risk of bias considered in the review's synthesis?	No
Question 10. Were appropriate methods used to combine the results?	No
10.1 Was the choice of the method(s) for data synthesis explained?	Si
10.2 Were the cost data standardized?	Si
10.3 Was the data synthesised in a de-aggregated manner, distinguishing individual components of effects, costs, and resource use from incremental results?	No
10.4 Was the synthesis appropriate considering the target audience of the synthesis?	Si
10.5 Was the synthesis appropriate, given the nature and similarity in the research questions (participants, interventions and comparators), study designs and outcomes across included studies?	Si
10.6. Was relevant between-study variation due to transferability (difference in jurisdiction/setting/context) described and addressed in the synthesis?	Si
10.7 If relevant, were the results from empirical cost or cost-effectiveness studies and modelling studies synthesized separately?	No aplica
10.8 Were results from deterministic and probabilistic sensitivity analysis reported separately?	Si
10.9 For meta-analysis: Was homogeneity of data properly assessed prior to pooling the data together? (For levels of homogeneity assessment, see Stage 5.) Was the weighting technique justified?	No aplica
10.10 For narrative synthesis (including graphical synthesis): Was the data synthesized in a comprehensive, structured narrative way?	Si
Stage 6. Presentation and reporting	
Question 11. Were the original studies included in the review described in adequate detail?	No
11.1. Country of studied population	Si
11.2. Description of the population of analysis	Si
11.3. Time horizon, study perspective	Si
11.4. Discount rate	Si
11.5. Adjustment of inflation	No

11.6. Interventions compared	
11.7. Method(s) for valuation of economic outcomes	No
(a) Cost(s) in the healthcare sector according to the horizon of interest (direct costs, capital costs)	Si
(b) Indirect medical costs	No
(c) Costs outside the healthcare sector, such as productivity loss (indirect costs)	No
11.8. Method(s) for valuation of effectiveness outcomes, including source, type of source, estimates, duration (when relevant)	Si
11.9. Compliance/adherence with treatment	Si
11.10. Decision analytic modelling or approach to calculation of economic outcomes	Si
11.11. Cost outcomes and/or health outcomes, eg, gained life years, number of deaths avoided, or QALY, and outcomes of economic value of an intervention, eg ICER or INHB.	Si
11.12. Uncertainty	Si
11.13. Conflicts of interest and sources of funding	Si
11.14. Software used (R, STATA, SAS, Excel, SPSS etc)	No
Question 12. Was any heterogeneity observed in the results of the review explored and discussed?	Si
Question 13. Were the biases related to findings of the conducted review, including the conflicts of interest and funding of the reviewers, discussed?	Si
Fuente del instrumento CICERO para la valoración de la calidad de revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas: Mandrik OL, Severens J LH, Bardach A, Ghabri S, Hamel C, Mathes T, et al. Critical Appraisal of Systematic Reviews With Costs and Cost-Effectiveness Outcomes: An ISPOR Good Practices Task Force Report. Value Health. abril de 2021;24(4):463-72.	

Tabla A1.3. Detalles de la adaptación del informe de HIQA por apartados

Introducción	Traducción parcial, actualización y adaptación añadiendo la información necesaria para la contextualización de la tecnología (cribado neonatal de la AME) en nuestro ámbito nacional. La introducción es completada con parte del contenido del informe sobre el cribado neonatal de la IDCG realizado en 2019 por SESCS-RedETS.
Objetivos	El objetivo de la revisión de este informe está incluido en la revisión del informe de HIQA dado que la revisión del coste-efectividad del cribado neonatal de la AME y del cribado conjunto de la AME y la IDCG (objetivo de este informe) queda cubierto con el objetivo de la revisión sistemática del coste-efectividad del informe de HIQA que consistió en el coste-efectividad del cribado neonatal de la AME. Otros objetivos son abordados mediante otros medios.

Metodología	1. Revisión sistemática del coste-efectividad de la AME En primer lugar, se tradujo los métodos y resultados de HIQA. En segundo lugar, se actualizó la búsqueda replicando las estrategias incluidas en el protocolo del informe de HIQA desde el inicio de 2023. La actualización permitió identificar un estudio extra que es añadido a los resultados redactados por HIQA. Los métodos de la revisión se ajustaron al máximo a las características de la revisión realizada por HIQA. Las diferencias principales consistieron en el análisis de la transferibilidad: tipo de instrumento utilizado, artículos analizados, y umbrales de referencia para la interpretación. 2. Análisis económico HIQA no realizó una evaluación económica propia. Puesto que esto era un objetivo del presente informe se desarrolló un modelo de novo sobre el coste-efectividad del cribado neonatal de la AME que fue combinado con un modelo previo realizado por SESCO-RedETS para analizar el coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG. HIQA realizó un análisis de impacto presupuestario. Esto no fue replicado ya que se optó por realizar un análisis que fuera comparable y compatible con el análisis de impacto presupuestario previamente realizado por SESCO-RedETS para el cribado neonatal de la IDCG.
-------------	---

Anexo 2. Descripción de los criterios para el inicio y uso de los tratamientos modificadores de la AME (nusinersen, risdiplam, onasemnogen abeparvovec)

- Características de los pacientes candidatos a recibir tratamiento (85,86):
- 1. Cumplir la indicación de ficha técnica (para nusinersen o risdiplam)
 - 2. Juicio clínico favorable de un experto respecto del beneficio/riesgo (para nusinersen o risdiplam)
 - 3. Cumplir con todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión (para nusinersen, risdiplam u onasemnogen abeparvovec) que se enumeran en las tablas A2.1, A2.2 y A2.3.

Pacientes presintomáticos

Tabla A2.1. Criterios de inclusión/exclusión de los pacientes con AME presintomáticos candidatos a recibir tratamiento	
Nusinersen / risdiplam	onasemnogen abeparvovec
Criterios de inclusión	
Diagnóstico de AME 5q (presencia de mutación bialélica SMN1)	Diagnóstico de AME pre-sintomática en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y 2 copias del gen SMN2
Recibir cuidados que cumplan con la Declaración de Consenso de Normas para el Cuidado de AME (133)	Edad ≤6 semanas (≤42 días) o edad gestacional de 35 a 42 semanas
Tener 1-3 copias del gen SMN2	Anticuerpos anti AAV por debajo de 1:50 (posibilidad de reevaluación tras 3-4 semanas)
Criterios de exclusión	
Impedimento para el procedimiento de punción lumbar (para nusinersen)	Saturación de oxígeno < 96% basal o apoyo respiratorio 7 días previos a la fecha de tratamiento
Situaciones clínicas muy avanzadas (no reversibles, beneficio no esperable con la administración del tratamiento))	Traqueostomía, uso profiláctico o soporte ventilatorio no invasivo de cualquier duración
	Signos de aspiración o incapacidad para tolerar líquidos no densos
	Peso inferior a 2kg
	Enfermedades no respiratorias graves que precisen tratamiento sistémico u hospitalización (oncológicas o neurodegenerativas sin tratamiento)

Tabla A2.1. Criterios de inclusión/exclusión de los pacientes con AME presintomáticos candidatos a recibir tratamiento

	Infección viral activa en la madre biológica (VIH, serología positiva para hepatitis B, C o virus del Zika)
	Haber recibido tratamiento previo específico para AME
Fuentes: (85,86)	

Criterios de discontinuación del tratamiento con nusinersen o risdiplam:
La valoración general del paciente se debe realizar en cada visita clínica y la continuidad del tratamiento se debe valorar, al menos, cada 12 meses desde el inicio del tratamiento.

Se debe plantear una suspensión del tratamiento si se da alguna de las siguientes circunstancias:

- Carencia de beneficio relevante del tratamiento (variables clínicas, independencia, calidad de vida)
- Desarrollo de efectos adversos graves asociados a la administración del medicamento

Pacientes con AME tipo I

Tabla A2.2. Criterios de inclusión/exclusión de los pacientes con AME tipo I candidatos a recibir tratamiento

Nusinersen / risdiplam	onasemnogen abeparvocev
Criterios de inclusión	
Diagnóstico de AME 5q confirmado mediante diagnóstico clínico (signos o síntomas atribuibles a la AME 5q de tipo I) y genético (mutación bialélica del gen SMN1)	Diagnóstico de AME tipo I confirmado mediante diagnóstico clínico y genético (mutación bialélica del gen SMN1)
Recibir cuidados que cumplan con la Declaración de Consenso de Normas para el Cuidado de AME (133)	Edad <9 meses en el momento del tratamiento y un peso corporal de hasta 13.5 Kg
	Anticuerpos anti AAV por debajo de 1:50 (posibilidad de reevaluación tras 3-4 semanas)
Criterios de exclusión	
Necesidad de ventilación invasiva permanente no debida a episodio agudo definida como ≥ 16 h / día de ventilación continua	Saturación de oxígeno < 96% basal o apoyo respiratorio 7 días previos a la fecha de tratamiento
Situaciones clínicas muy avanzadas (no reversibles, beneficio no esperable con la administración del tratamiento)	Traqueostomía, uso profiláctico o soporte ventilatorio no invasivo de cualquier duración
Impedimento para el procedimiento de punción lumbar (para nusinersen)	Signos de aspiración o incapacidad para tolerar líquidos no densos

Tabla A2.2. Criterios de inclusión/exclusión de los pacientes con AME tipo I candidatos a recibir tratamiento

Pacientes con AME tipo IA (para nusinersen)	Enfermedades no respiratorias graves que precisen tratamiento sistémico u hospitalización (oncológicas o neurodegenerativas sin tratamiento)
	Infección viral activa en la madre biológica (VIH, serología positiva para hepatitis B, C o virus del Zika)
	Haber recibido tratamiento previo específico para AME
Fuentes: (85,86)	

Criterios de discontinuación del tratamiento con nusinersen o risdiplam:
La valoración general del paciente se debe realizar en cada visita clínica y la continuidad del tratamiento se debe valorar, al menos, cada 12 meses desde el inicio del tratamiento.

Se debe plantear una suspensión del tratamiento si se da alguna de las siguientes circunstancias:

- Carencia de beneficio relevante del tratamiento (variables clínicas, independencia, calidad de vida)
- Empeoramiento de la función pulmonar que conlleve ventilación mecánica continua ≥ 16 h al día durante 21 días en ausencia de episodio intercurrente
- Situaciones clínicas muy avanzadas en relación a otras enfermedades que no sean reversibles
- Desarrollo de efectos adversos graves asociados a la administración del medicamento

Pacientes con AME tipo II y III (nusinersen o risdiplam)

Tabla A2.3. Criterios de inclusión/exclusión de los pacientes con AME tipo II y III candidatos a recibir tratamiento

Nusinersen/risdiplam
Criterios de inclusión
Diagnóstico de AME 5q confirmado mediante diagnóstico clínico (signos o síntomas atribuibles a la AME 5q de tipo I) y genético (mutación bialélica del gen SMN1)
Recibir cuidados que cumplan con la Declaración de Consenso de Normas para el Cuidado de AME (133)
Tener un máximo de 4 copias del gen SMN2

Tabla A2.3. Criterios de inclusión/exclusión de los pacientes con AME tipo II y III candidatos a recibir tratamiento

Criterios de exclusión
Pacientes de edad adulta con afectación leve y evolución estable en los que las características clínicas (edad), genética (≥ 4 copias SMN2), no hagan previsible la progresión de la enfermedad y las pruebas complementarias no muestren daño neuromuscular activo
Necesidad de ventilación invasiva permanente no debida a episodio agudo definida como ≥ 16 h / día de ventilación continua
Situaciones clínicas muy avanzadas (no reversibles, beneficio no esperable con la administración del tratamiento))
Impedimento para el procedimiento de punción lumbar (para nusinersen)
Fuente: (85,86)

Criterios de discontinuación del tratamiento con nusinersen o risdiplam: La valoración del paciente se debe realizar cada 6-12 meses según las necesidades del paciente y la valoración de la continuidad del tratamiento se debe valorar al menos, cada 12 meses desde el inicio del tratamiento. Se debe plantear una suspensión del tratamiento si se da alguna de las siguientes circunstancias:

- Empeoramiento o pérdida significativa de la función motora en la escala de evaluación elegida para el seguimiento en 3 evaluaciones consecutivas respecto de la basal y/o pérdida de un hito motor adquirido atribuible al curso natural de la enfermedad según hitos OMS
- Empeoramiento del estado clínico del paciente que refleje una situación clínica difícilmente reversible (por ejemplo, pacientes con empeoramiento de la función pulmonar que conlleve ventilación mecánica continua ≥ 16 h al día durante 21 días en ausencia de episodio intercurrente)
- Carencia de beneficio relevante del tratamiento (variables clínicas, independencia, calidad de vida)
- Desarrollo de efectos adversos graves asociados a la administración del medicamento

Anexo 3. Soluciones técnicas para la fusión de resultados de los dos modelos de coste-efectividad del cribado neonatal de la AME y de cribado neonatal de la IDCG

Para el análisis del cribado conjunto de ambos problemas de salud se han fusionado los resultados obtenidos de ambos modelos teniendo en cuenta que:

	Alternativa con cribado neonatal	Alternativa sin cribado neonatal
COSTE (€) =	costes comunes del cribado + coste específico AME + coste específico IDCG	coste AME + coste IDCG
EFFECTIVIDAD (AVG y AVAC) =	AVAC de sujetos con AME + AVAC de sujetos con IDCG	AVAC de sujetos con AME + AVAC de sujetos con IDCG
AME: Atrofia muscular espinal; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; AVG: Años de vida ganados; IDCG: Inmunodeficiencia combinada grave.		

Costes

- Los costes comunes (prueba de cribado inicial aplicada a toda la población de recién nacidos) se computan en el modelo del cribado de la IDCG, aprovechando que este cálculo ya estaba implementado. Este coste se presenta por separado de los costes no comunes de cada enfermedad.
- Otros costes (pruebas complementarias del cribado específicas para cada enfermedad, diagnóstico, tratamiento, seguimiento) de cada una de las enfermedades se computan en sus respectivos modelos, modelo de cribado neonatal de AME y de IDCG.

Años de vida y años de vida ajustados por calidad

- Los AVG y los AVAC de los sujetos con una de las dos enfermedades se computan en el modelo correspondiente, modelo de cribado de AME y de IDCG.
- Dadas las características del modelo de cribado de la IDCG no fue necesario transformar la salida de resultados ya que el modelo ofrece costes, AVG y AVAC en valores absolutos para toda la muestra relevante, esto es: 1) costes del cribado para todos los nacidos; 2) costes de la enfermedad (diagnóstico, tratamiento,

seguimiento) para toda de la población afectada por IDCG; 3) AVG y AVAC de la población afectada por IDCG. Por tanto, estas cifras pueden sumarse a las salidas equivalentes del modelo de cribado de la AME.

Anexo 4. Descripción de los escenarios considerados en el análisis de coste-efectividad de la AME

Tabla A4.1. Descripción de los escenarios considerados en el análisis de coste-efectividad de la AME	
Escenario	Descripción
Escenarios basados en diferentes estrategias de tratamientos*	
A	Combinación de tratamientos basados en literatura
B	Igual proporción de uso en los tratamientos indicados para cada tipo de AME
C	Todos los pacientes son tratados con nusinersen
D	Todos los pacientes son tratados con risdiplam
E	Todos los pacientes que sea posible son tratados con OA, el resto de los pacientes son tratados con nusinersen
F	Todos los pacientes que sea posible son tratados con OA, el resto de los pacientes son tratados con risdiplam
G	Combinación de tratamientos más favorable al cribado de la AME
Escenarios basados en la duración de la efectividad de los tratamientos	
1	La efectividad del tratamiento a largo plazo es igual a la mostrada en los ECA
2	La efectividad del tratamiento observado en los ECA se desvanece a partir de los dos años
* Información complementaria en tablas del Anexo 9. AME: Atrofia muscular espinal; ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; OA: onasemnogene abeparvovec.	

Anexo 5. Estrategias de búsqueda para la actualización de la revisión sistemática de evaluaciones económicas del cribado neonatal de la AME

Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha inicial	Fecha de acceso	Número de resultados
MEDLINE(R) ALL	Ovid	1/1/2023	17/7/2023	13
Embase	Elsevier	1/1/2023	17/7/2023	13
CDSR	Wiley	1/1/2023	17/7/2023	1
SUMA DE REFERENCIAS RECUPERADAS				27
DUPLICADOS detectados manualmente tras fusionar las búsquedas				11
TOTAL SIN DUPLICADOS				16

Ovid MEDLINE(R) ALL, 1946 to July 16, 2024 (17/7/2024)

	exp Muscular Atrophy, Spinal/	6769
	(spinal adj4 muscular atroph*).ab,ti.	7776
	spinal muscle atroph*.ab,ti.	97
	(werdnig hoffmann or kugelberg welander or progressive muscular atrophy of infancy).ab,ti.	439
	1 or 2 or 3 or 4	9849
	Neonatal screening/	12332
	exp Mass Screening/ and exp "Infant, Newborn"/	18133
	Dried Blood Spot Testing/	2183
	((newborn or newly born or neonat* or infant) adj3 (test* or screen*)).ab,ti.	20952
0	(dried blood spot or dry blood spot).ab,ti.	2907
1	(heel prick or heel prick).ab,ti.	410
2	heel-stick.ab,ti.	231
3	guthrie.ab,ti.	821

4	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	34814
5	5 and 14	313
6	Economics/	27537
7	exp "costs and cost analysis"/	271840
8	Economics, Dental/	1922
9	exp economics, hospital/	25902
0	Economics, Medical/	9286
1	Economics, Nursing/	4013
2	Economics, Pharmaceutical/	3143
3	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmaco-economic\$).ti,ab.	1132255
4	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	39222
5	value for money.ti,ab.	2247
6	budget\$.ti,ab.	37770
7	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	1300698
8	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	4972
9	(metabolic adj cost).ti,ab.	1811
0	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	30314
1	28 or 29 or 30	36001
2	27 not 31	1292346
3	letter.pt.	1263111

4	editorial.pt.	699028
5	historical article.pt.	370775
6	33 or 34 or 35	2310519
7	32 not 36	1251212
8	exp animals/ not humans/	5240699
9	37 not 38	1171088
0	bmj.jn.	91056
1	cochrane database of systematic reviews.jn.	16674
2	health technology assessment winchester england.jn.	1566
3	40 or 41 or 42	109296
4	39 not 43	1164108
5	15 and 44	38
6	limit 45 to yr="2023 -Current"	13

Embase (17/7/2024)

55	#15 AND #53 AND [2023-2024]/py	13
54	#15 AND #53	58
53	#51 NOT #52	1250964
52	'conference abstract':it	2488117
51	#46 NOT #50	864733
50	#47 OR #48 OR #49	90196

49	17561833:is	22995
48	1469493x:is OR 13665278:is	16527
47	'09598146':is	56876
46	#36 NOT #45	870548
45	#41 NOT (#41 AND #44)	6059572
44	#42 OR #43	18012099
43	'human experiment'	375681
42	'human'/exp	18010565
41	#37 OR #38 OR #39 OR #40	7976358
40	rat:ti,ab,lnk OR rats:ti,ab,lnk OR mouse:ti,ab,lnk OR mice:ti,ab,lnk OR hamster:ti,ab,lnk OR hamsters:ti,ab,lnk OR animal:ti,ab,lnk OR animals:ti,ab,lnk OR dog:ti,ab,lnk OR dogs:ti,ab,lnk OR cat:ti,ab,lnk OR cats:ti,ab,lnk OR bovine:ti,ab,lnk OR sheep:ti,ab,lnk	3824591
39	'nonhuman'/de	5013477
38	'animal experiment'/exp	2038962
37	'animal'/de	1749759
36	#31 NOT #35	949067
35	#32 OR #33 OR #34	29361
34	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ti,ab	25419
33	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ti,ab	3727
32	(metabolic NEAR/1 cost):ti,ab	1149
31	#26 NOT #30	955179

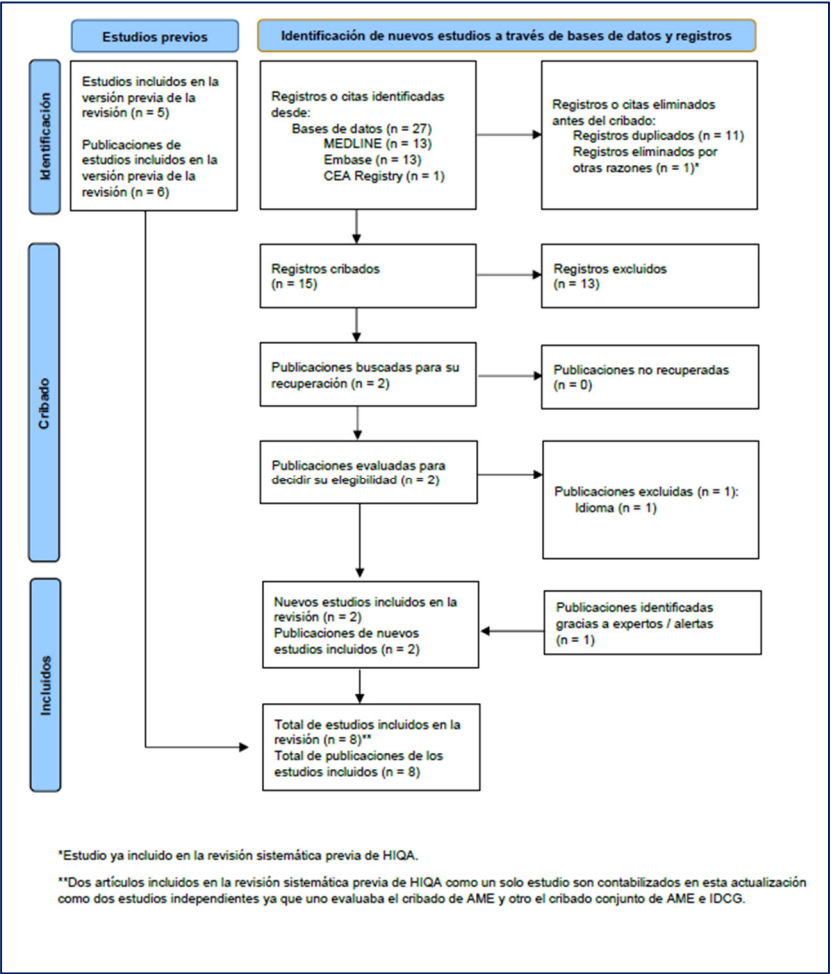
30	#27 OR #28 OR #29	2149429
29	note:it	662311
28	editorial:it	524662
27	letter:it	962456
26	#20 OR #25	1044938
25	#21 OR #22 OR #23 OR #24	815755
24	budget*:ti,ab	30086
23	(value NEAR/2 money):ti,ab	1852
22	expenditure*:ti,ab NOT energy:ti,ab	30500
21	econom*:ti,ab OR cost:ti,ab OR costs:ti,ab OR costly:ti,ab OR costing:ti,ab OR price:ti,ab OR prices:ti,ab OR pricing:ti,ab OR pharmacoeconomic*:ti,ab	786783
20	#16 OR #17 OR #18 OR #19	485755
19	'pharmacoeconomics'	81786
18	'health care cost'/exp	243583
17	'economic evaluation'/exp	253249
16	'health economics'	64980
15	#5 AND #14	732
14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	53778
13	guthrie:ab,ti	1216
12	'heel-stick':ab,ti	331
11	'heel prick' OR 'heel prick':ab,ti	603

10	'dried blood spot' OR 'dry blood spot':ab,ti	9124
9	((newborn OR 'newly born' OR neonat* OR infant) NEAR/3 (test* OR screen*)):ab,ti	31324
8	'dried blood spot testing'/exp	7038
7	'mass screening'/exp AND 'newborn'/exp	20472
6	'newborn screening'/exp	24186
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	76406
4	'werdnig hoffmann' OR 'kugelberg welander' OR 'progressive muscular atrophy of infancy':ab,ti	2363
3	'spinal muscle atroph*':ab,ti	163
2	(spinal NEAR/4 'muscular atroph*'):ab,ti	11491
1	'spinal muscular atrophy'/exp	75009

Cost-Effectiveness Analysis (CEA) Registry (17/7/2024)

article.title:("spinal" AND "muscular" AND "atrophy") OR article.abstract:("spinal" AND "muscular" AND "atrophy") OR keyword:("spinal" AND "muscular" AND "atrophy") AND intervention_type:"11"	
Time Horizon: (2023-2024)	

Anexo 6. Diagrama de flujo PRISMA 2020



Anexo 7. Resultados detallados de la revisión sistemática de evaluaciones económicas del cribado neonatal de la AME

Tabla A7.1 Características de las estrategias de cribado y pruebas diagnósticas de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática

Autor	Utilización del cribado (%)	Precisión de las pruebas	Plataforma de cribado	Coste ajustado de la prueba de cribado†	Prueba de confirmación	Coste ajustado de la prueba de confirmación†
Dangouloff 2024	NI (100%)	NI	NI; datos tomados de la vida real ya que el programa de cribado de AME en el sur de Bélgica está en funcionamiento desde 2018.	3.96 €	NI	NI
Guetti 2024	100%	Sensibilidad: 100% Especificidad: 100%	NI	5.18 €	Test genético	518 €
INESSS 2021	97.6%	Falsos negativos: del 2% al 5%	Primera línea - detección de la delección de SMN1 mediante amplificación de ADN. Se puede utilizar el mismo equipo y kit de cribado para detectar IDCG y XLA.	7.26 €	Segunda línea - número de copias de SMN2	No está claro
Jalali 2020	NI	NI	No se han tenido en cuenta los costes del cribado (por ejemplo, personal e instrumental) porque la utilización de estos recursos es probablemente invariable a la inclusión de la AME.	2.51 €	NI	NI
Shih 2021 §	NI	Falsos negativos: 0.00000576%	PCR en tiempo real para delección homocigota de SMN1 Ensayo multiplex para AME e IDCG	3.00 €	Confirmar los resultados de delección de SMN1 por MLPA Número de copias de SMN2 por ddPCR	NI

Velikanova 2022	>99%	Sensibilidad: 100%‡ Especificidad: 100%	qPCR para delección de SMN1 homocigota	5.25 €	ddPCR o MLPA	1697 €
Weidlich 2023	NI	NI	qPCR para delección de SMN1 homocigota	5.40 €	Secuenciación genética y MPLA	1428 €

ADN: Ácido desoxirribonucleico; ddPCR: Reacción en cadena de la polimerasa digital en gotas; IDCG: Inmunodeficiencia combinada grave; MLPA: Amplificación de sondas dependiente de ligadura múltiple; NI: No informado; qPCR: Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa; c; SMN2Gen Survival Motor Neuron 2; XLA: Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X.
‡ Los costes se han ajustado en función de los indicadores macroeconómicos 'paridad del poder adquisitivo' y 'deflactor del PIB' siguiendo la fórmula ampliamente descrita en la literatura (64,65).
‡ El cribado neonatal en mancha de sangre no identifica variantes compuestas heterocigotas de SMN1; se asumió que este grupo de pacientes sería diagnosticado clínicamente. En el análisis de caso base, se asumió que la sensibilidad y especificidad de la prueba de cribado neonatal para AME eran del 100%. En el análisis de escenario, se investigó el impacto en el RCEI si el 5% de los casos de AME tenían una variante compuesta heterocigota de SMN1.
§ Basado en métodos informados en un manuscrito complementario (209, 281).

Autor (año)	País	Estrategia	Horizonte temporal	RCEI ajustado† (€ por AVG)	RCEI ajustado† (€ por AVAC)
Dangouloff 2024 *	Bélgica	Perspectiva sanitaria + costes no médicos	Toda la vida	NI	Dominante
		Perspectiva social		NI	Dominante
		Misma distribución de tratamientos (perspectiva sanitaria)		NI	45 782
		Distribución de tratamientos de acuerdo a elección de padres		NI	Dominante
		Perspectiva sanitaria con un horizonte temporal de 10 años	10 años	NI	8438
		Perspectiva sanitaria + costes no médicos con un horizonte temporal de 10 años		NI	Dominante
		Perspectiva sanitaria + costes no médicos con el mismo coste no médico para todos los pacientes	Toda la vida	NI	Dominante
		Caso base con el mismo descuento (3%)		NI	7021
Jalali 2020	Estados Unidos	Caso base			

		Cribado neonatal sin tratamiento con nusinersen frente a ningún cribado ni tratamiento (datos del ensayo ENDEAR)	Toda la vida	Dominado ‡	Dominado ‡
		Nusinersen sin cribado frente a sin cribado y sin tratamiento (datos del ensayo ENDEAR)		347 672	356 996
		Cribado neonatal con tratamiento con nusinersen frente a tratamiento con nusinersen sin cribado (datos del ensayo ENDEAR)		132 556	136 414
		Cribado neonatal con tratamiento con nusinersen frente a tratamiento con nusinersen sin cribado (datos del ensayo NURTURE)		174 274	179 007
		Ajustado a los efectos del tratamiento temprano y tardío			
		Cribado neonatal sin tratamiento con nusinersen frente a ningún cribado ni tratamiento (datos del ensayo ENDEAR)	Toda la vida	Dominado ‡	Dominado ‡
		Nusinersen sin cribado frente a sin cribado y sin tratamiento (datos del ensayo ENDEAR)		384 178	393 252
		Cribado neonatal con tratamiento con nusinersen frente a tratamiento con nusinersen sin cribado (datos del ensayo ENDEAR)		164 020	169 222
		Cribado neonatal con tratamiento con nusinersen frente a tratamiento con nusinersen sin cribado (datos del ensayo NURTURE)		178 343	183 348
	Shih 2021	Australia	Cribado neonatal y tratamiento con nusinersen frente a cribado neonatal y terapia génica	5 años	NI
(Nueva Gales del Sur/Territorio de la Capital Australiana -	Cribado neonatal y tratamiento con nusinersen frente a la ausencia de cribado neonatal y tratamiento con nusinersen	NI	337 770		

Proyecto piloto de cribado neonatal)	Cribado neonatal y tratamiento con nusinersen frente a ningún cribado neonatal y cuidados de soporte	Toda la vida	NI	845 794
	Cribado neonatal y terapia génica frente a no cribado neonatal y tratamiento con nusinersen		NI	488 195
	Cribado neonatal y terapia génica frente a ningún cribado neonatal y cuidados de soporte		NI	929 894
	No Cribado neonatal y tratamiento con nusinersen frente a cuidados de soporte		NI	1 489 882
	Cribado neonatal y tratamiento con nusinersen frente a cribado neonatal y terapia génica		NI	Dominante §
	Cribado neonatal y tratamiento con nusinersen versus no cribado neonatal y tratamiento con nusinersen		NI	350 762
	Cribado neonatal y tratamiento con nusinersen frente a ningún cribado neonatal y cuidados de soporte		NI	394 521
	Cribado neonatal y terapia génica frente a no cribado neonatal y tratamiento con nusinersen		NI	Dominante §
	Cribado neonatal y terapia génica frente a no cribado neonatal y cuidados de soporte		NI	147 689
	No cribado neonatal y tratamiento con nusinersen frente a cuidados de soporte		NI	482 725

AVAC: Años de vida ajustado por calidad; AVG: Año de vida ganado; NI: No informado; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental.

*Dangouloff et al. informaron de AVG de cada alternativa para varios escenarios pero no AVG incrementales ni de RCEI en términos de unidades monetarias por AVG.

† La RCEI ajustada se obtiene al convertir la RCEI original a euros de España de 2022 mediante la aplicación de los indicadores macroeconómicos 'paridad del poder adquisitivo' y 'deflactor del PIB' siguiendo la fórmula ampliamente descrita en la literatura (64,65).

‡ La intervención es más costosa y resulta en peores resultados de salud.

§ Shih et al. asumen resultados clínicos equivalentes para nusinersen y la terapia génica debido a la falta de evidencia para la terapia génica en el momento del análisis. Las comparaciones difieren solo en términos de coste.

Tabla A7.3 Resultados de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática de los análisis de coste-efectividad en el contexto original y español

Autor (año)	País	Estrategia del caso base†	Contexto original			Contexto español	
			RCEI no ajustado (por AVAC)	Umbral de coste-efectividad (por AVAC)	Interpretación	RCEI ajustada*§ (€/AVAC o €/caso detectado)	Interpretación con umbral de DAP de 25 000 € por AVAC
Dangouloff 2024	Bélgica	Cribado neonatal y tratamiento de la AME frente a no cribado y tratamiento	5820 €	20 000 €, aunque Bélgica no tiene umbral oficialmente	Coste-efectivo	4614	Coste-efectivo
Guetti 2024	Italia	Cribado neonatal para AME (identificación y tratamiento presintomáticos o sintomáticos) frente a no cribado (presentación y tratamiento sintomáticos)	Dominante	20 000 y 40 000 €	Ahorro de costes	Dominante	Ahorro de costes
INESSS 2021	Canadá	Cribado neonatal para AME frente a identificación clínica (coste por caso adicional)	931 000 CAD	NA	NA	481 919	NA
		Cribado neonatal para AME frente a identificación clínica (coste por mes de retraso diagnóstico evitado)	33 800 CAD	NA	NA	17 496	NA
Jalali 2020	Estados Unidos	Cribado universal y tratamiento de la AME de aparición infantil con inyecciones periódicas de nusinersen frente a tratamiento con nusinersen sin cribado universal (ajustado por efectos del tratamiento precoz y tardío; ensayo ENDEAR).	247 492 USD	50 000 y 500 000 USD	Coste-efectivo o no, según el umbral de DAP	169 222	No es coste-efectivo

		Cribado universal y tratamiento de la AME de inicio infantil con inyecciones periódicas de nusinersen frente a tratamiento con nusinersen sin cribado universal (ajustado por efectos del tratamiento temprano y tardío; ensayo NURTURE).	268 152 USD	50 000 y 500 000 USD	Coste-efectivo o no, según el umbral de DAP	183 348	No es coste-efectivo
Shih 2021	Australia (Nueva Gales del Sur/Territorio de la Capital Australiana - Proyecto piloto de cribado neonatal)	Cribado neonatal para AME y tratamiento precoz con nusinersen frente a tratamiento con nusinersen sin cribado (comparador primario).	513 000 USD	50 000 AUD	No es coste-efectivo	350 762	No es coste-efectivo
		Cribado neonatal para AME y tratamiento precoz con OA frente a tratamiento con nusinersen sin cribado (comparador primario).	Dominante	50 000 AUD	Ahorro de costes	Dominante	Ahorro de costes
Velikanova 2022	Países Bajos	Cribado neonatal para detectar AME y posterior tratamiento frente a no realizar cribado (diagnóstico y tratamiento tras la presentación sintomática).	Dominante	20 000 €	Ahorro de costes	Dominante	Ahorro de costes
Weidlich 2023	Ingllaterra y Gales	Cribado neonatal para AME 5q (identificación y tratamiento presintomáticos o sintomáticos) frente a no cribado (presentación y tratamiento sintomáticos)	Dominante	20 000, 30 000, y 100 000 GBP	Ahorro de costes	Dominante	Ahorro de costes

AME: Atrofia muscular espinal; AUD: Dólares australianos; AVAC: Años de vida ajustado por calidad; CAD: Dólares canadienses; GBP: Libras esterlinas; NA: No aplicable; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; USD: Dólares estadounidenses.

† Cuando los estudios presentaron múltiples combinaciones de estrategias de detección y tratamiento alternativo en el análisis del caso base, solo se presentan las estrategias más relevantes para el panorama de tratamiento actual. Las comparaciones con estrategias de manejo históricas (presentación clínica y cuidados de soporte antes de la disponibilidad de agentes farmacológicos, independientemente del genotipo o fenotipo de AME) no se muestran.

‡ Donde se utilizaron múltiples horizontes temporales, se presentan los resultados para el horizonte temporal más largo.

§ La RCEI ajustada se obtiene al convertir la RCEI original a euros de España de 2022 mediante la aplicación de los indicadores macroeconómicos 'paridad del poder adquisitivo' y 'deflactor del PIB' siguiendo la fórmula ampliamente descrita en la literatura (64,65).

Anexo 8. Calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión sistemática de evaluaciones económicas del cribado neonatal de la AME

Tabla A8.1. Calidad metodológica de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática de evaluaciones económicas del cribado de la atrofia muscular espinal

Pregunta		Dangouloff 2024	Guetti 2024	INESSS 2021	Jalali 2020	Shih 2021	Velikanova 2022	Weidlich 2023
P1	¿Está la población en estudio claramente descrita?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
P2	¿Están las alternativas en comparación claramente descritas?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
P3	¿Está la pregunta de investigación bien definida y planteada para poder ser respondida?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
P4	¿Es el diseño del estudio económico apropiado para el objetivo mencionado?	No está claro	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
P5	¿Es el horizonte temporal elegido adecuado para incluir los costes y consecuencias relevantes?	Sí	Sí	No	No está claro	Sí	Sí	Sí
P6	¿Es la perspectiva real elegida, adecuada?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
P7	¿Se identifican todos los costes importantes y relevantes para cada alternativa?	No está claro	No está claro	No	Sí	Sí	Sí	No está claro

P8	¿Son todos los recursos medidos apropiadamente en unidades físicas?	No está claro	No está claro	Sí	Sí	Sí	Sí	No está claro
P9	¿Están los recursos valorados adecuadamente?	No está claro	No está claro	Sí	Sí	Sí	Sí	No está claro
P10	¿Se identifican todas las medidas de resultados importantes y relevantes para cada alternativa?	Sí	Sí	No	No está claro	Sí	Sí	Sí
P11	¿Están todos los resultados medidos adecuadamente en unidades físicas?	Sí	No está claro	Sí	No está claro	No está claro	No está claro	No está claro
P12	¿Están los resultados valorados adecuadamente?	No está claro	No está claro	NA	No está claro	No está claro	No está claro	No está claro
P13	¿Se ha efectuado un análisis incremental de los costes y resultados?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
P14	¿Están todos los costes y resultados futuros descontados adecuadamente?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
P15	¿Están todas las variables importantes, cuyos valores son inciertos, debidamente sometidas a análisis de sensibilidad?	No	No está claro	No está claro	No está claro	No está claro	No está claro	No está claro
P16	¿Las conclusiones se desprenden de los datos comunicados?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
P17	¿Comenta el estudio la generalización de los resultados a otros contextos y grupos de pacientes/clientes?	No	No	No	No	Sí	Sí	No

P18	¿Informa el artículo sobre la inexistencia de conflicto potencial de interés de los investigadores y financiadores?	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
P19	¿Se comentan adecuadamente las cuestiones éticas y distributivas?	No	No	No	Sí	Sí	No	No
Instrumento CHEC: Evers S, Goossens M, de Vet H, van Tulder M, Ament A. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. Int J Technol Assess Health Care. 2005;21(2):240-5. Traducción adaptada de Gutiérrez LQ, del Seánis JL, Amador ML. Revisión de análisis económicos sobre tecnologías emergentes en oncología. Pharmacoeconomics Spanish Research Articles. 2009;6(4):146-58. Fuente: Dangouloff 2024 y Guetti 2024: valoración propia; resto de estudios: valoraciones cedidas por HIQA [comunicación personal]								

Anexo 9. Valores de los parámetros del modelo de coste-efectividad del cribado neonatal de la AME

Tabla A9.1. Parámetros de entrada del árbol de decisión (modelo AME)		
Parámetro	Valor	Fuente
Demográficos		
Número de nacimientos en España	329251	INE (2022)
Incidencia de AME	1:8932	(1)
Relacionados con la prueba de cribado		
Tasa de verdaderos positivos	100%	Comunicación personal de estudio piloto en Cataluña no publicados
Tasa de falsos positivos	0.01%	(1)
Porcentaje según tipo de AME		
AME tipo I	55.3%	(1)
AME tipo II	23.3%	(1)
AME tipo III	20.4%	(1)
Porcentaje según número de copias del gen <i>SMN2</i> por tipo de AME		
2 copias para AME tipo I	75%	Estimado a partir de (1)
3 copias para AME tipo I	25%	Estimado a partir de (1)
3 copias para AME tipo II	100%	Estimado a partir de (1)
3 copias para AME tipo III	50%	Estimado a partir de (1)
4 copias para AME tipo III	50%	Estimado a partir de (1)
AME: Atrofia muscular espinal; INE: Instituto Nacional de Estadística; SMN2: <i>Survival of motor neuron 2</i>		

Tabla A9.2. Edad de inicio de tratamiento en función de los síntomas por tipo de AME y número de copias del gen SMN2 (modelo AME)		
Parámetro	Edad (años)	Porcentaje de recién nacidos
Rama sin cribado		
Recién nacidos con AME tipo I (tratamiento al iniciarse los síntomas)	<1	100%
Recién nacidos con AME tipo II (tratamiento al iniciarse los síntomas)	<1	50%
	1	50%
Recién nacidos con AME tipo IIIa (tratamiento al iniciarse los síntomas)	1.5	33%
	2	33%
	2.5	33%

Tabla A9.2. Edad de inicio de tratamiento en función de los síntomas por tipo de AME y número de copias del gen SMN2 (modelo AME)		
Parámetro	Edad (años)	Porcentaje de recién nacidos
Recién nacidos con AME tipo IIIb (tratamiento al iniciarse los síntomas)	9	33%
	14	33%
	18	33%
Recién nacidos con AME tipo IV (tratamiento al iniciarse los síntomas)	21	100%
Rama con cribado		
Recién nacidos asintomáticos con dos o tres copias del gen <i>SMN2</i>	<1	100%
Recién nacidos con 4 copias del gen <i>SMN2</i> (tratamiento al iniciarse los síntomas)	9	33%
	14	33%
	18	33%
Fuente: Supuestos formulados por los autores en base a varias fuentes recogidas en (1)		

Tabla A9.3. Proporción de sujetos que reciben determinado medicamento modificador de la enfermedad según número de copias y/o tipo de AME - Escenario A: Combinación de tratamientos basados en literatura			
	OA	nusinersen	risdiplam
Sin cribado			
Tipo I (2 copias)	56%	2%	42%
Tipo I (3 copias)	56%	2%	42%
Tipo II (3 copias)	No procede	10%	90%
Tipo IIIa (3 copias)	No procede	10%	90%
Tipo IIIb (4 copias)	No procede	10%	90%
Con cribado			
(Tipo I) 2 copias	93%	6%	1%
(Tipo I) 3 copias	No procede	6%	94%
(Tipo II) 3 copias	No procede	6%	94%
(Tipo IIIa) 3 copias	No procede	6%	94%
(Tipo IIIb) 4 copias	No procede	6%	94%
Fuente: Datos inspirados en Weidlich et al. (2023).			

Tabla A9.4. Proporción de sujetos que reciben determinado medicamento modificador de la enfermedad según número de copias y/o tipo de AME - Escenario B: Igual proporción de uso en los tratamientos indicados para cada tipo de AME			
	OA	nusinersen	risdiplam
Sin cribado			
Tipo I (2 copias)	33%	33%	33%
Tipo I (3 copias)	33%	33%	33%
Tipo II (3 copias)	No procede	50%	50%
Tipo IIIa (3 copias)	No procede	50%	50%
Tipo IIIb (4 copias)	No procede	50%	50%
Con cribado			
(Tipo I) 2 copias	33%	33%	33%
(Tipo I) 3 copias	No procede	50%	50%
(Tipo II) 3 copias	No procede	50%	50%
(Tipo IIIa) 3 copias	No procede	50%	50%
(Tipo IIIb) 4 copias	No procede	50%	50%
Fuente: Supuesto formulado por los autores.			

Tabla A9.5. Proporción de sujetos que reciben determinado medicamento modificador de la enfermedad según número de copias y/o tipo de AME - Escenario C: Todos los pacientes son tratados con nusinersen			
	OA	nusinersen	risdiplam
Sin cribado			
Tipo I (2 copias)	0%	100%	0%
Tipo I (3 copias)	0%	100%	0%
Tipo II (3 copias)	No procede	100%	0%
Tipo IIIa (3 copias)	No procede	100%	0%
Tipo IIIb (4 copias)	No procede	100%	0%
Con cribado			
(Tipo I) 2 copias	0%	100%	0%
(Tipo I) 3 copias	No procede	100%	0%
(Tipo II) 3 copias	No procede	100%	0%
(Tipo IIIa) 3 copias	No procede	100%	0%
(Tipo IIIb) 4 copias	No procede	100%	0%
Fuente: Supuesto formulado por los autores.			

Tabla A9.6. Proporción de sujetos que reciben determinado medicamento modificador de la enfermedad según número de copias y/o tipo de AME - Escenario D: Todos los pacientes son tratados con risdiplam			
	OA	nusinersen	risdiplam
Sin cribado			
Tipo I (2 copias)	0%	0%	100%
Tipo I (3 copias)	0%	0%	100%
Tipo II (3 copias)	No procede	0%	100%
Tipo IIIa (3 copias)	No procede	0%	100%
Tipo IIIb (4 copias)	No procede	0%	100%
Con cribado			
(Tipo I) 2 copias	0%	0%	100%
(Tipo I) 3 copias	No procede	0%	100%
(Tipo II) 3 copias	No procede	0%	100%
(Tipo IIIa) 3 copias	No procede	0%	100%
(Tipo IIIb) 4 copias	No procede	0%	100%
Fuente: Supuesto formulado por los autores.			

Tabla A9.7. Proporción de sujetos que reciben determinado medicamento modificador de la enfermedad según número de copias y/o tipo de AME - Escenario E: Todos los pacientes que sea posible son tratados con OA, el resto de los pacientes son tratados con nusinersen			
	OA	nusinersen	risdiplam
Sin cribado			
Tipo I (2 copias)	100%	0%	0%
Tipo I (3 copias)	100%	0%	0%
Tipo II (3 copias)	No procede	100%	0%
Tipo IIIa (3 copias)	No procede	100%	0%
Tipo IIIb (4 copias)	No procede	100%	0%
Con cribado			
(Tipo I) 2 copias	100%	0%	0%
(Tipo I) 3 copias	No procede	100%	0%
(Tipo II) 3 copias	No procede	100%	0%
(Tipo IIIa) 3 copias	No procede	100%	0%
(Tipo IIIb) 4 copias	No procede	100%	0%
Fuente: Supuesto formulado por los autores.			

Tabla A9.8. Proporción de sujetos que reciben determinado medicamento modificador de la enfermedad según número de copias y/o tipo de AME - Escenario F: Todos los pacientes que sea posible son tratados con OA, el resto de los pacientes son tratados con risdiplam			
	OA	nusinersen	risdiplam
Sin cribado			
Tipo I (2 copias)	100%	0%	0%
Tipo I (3 copias)	100%	0%	0%
Tipo II (3 copias)	No procede	0%	100%
Tipo IIIa (3 copias)	No procede	0%	100%
Tipo IIIb (4 copias)	No procede	0%	100%
Con cribado			
(Tipo I) 2 copias	100%	0%	0%
(Tipo I) 3 copias	No procede	0%	100%
(Tipo II) 3 copias	No procede	0%	100%
(Tipo IIIa) 3 copias	No procede	0%	100%
(Tipo IIIb) 4 copias	No procede	0%	100%
Fuente: Supuesto formulado por los autores.			

Tabla A9.9. Proporción de sujetos que reciben determinado medicamento modificador de la enfermedad según número de copias y/o tipo de AME - Escenario G: Combinación de tratamientos más favorable al cribado de la AME			
	OA	nusinersen	risdiplam
Sin cribado			
Tipo I (2 copias)	90%	5%	5%
Tipo I (3 copias)	90%	5%	5%
Tipo II (3 copias)	No procede	50%	50%
Tipo IIIa (3 copias)	No procede	50%	50%
Tipo IIIb (4 copias)	No procede	50%	50%
Con cribado			
(Tipo I) 2 copias	90%	5%	5%
(Tipo I) 3 copias	No procede	50%	50%
(Tipo II) 3 copias	No procede	50%	50%
(Tipo IIIa) 3 copias	No procede	50%	50%
(Tipo IIIb) 4 copias	No procede	50%	50%
Fuente: Valores hipotéticos que responden al mejor resultado de coste-efectividad a favor del cribado de la atrofia muscular espinal.			

Tabla A9.10. Probabilidades de transición (modelo Markov para la AME)

Parámetro	Valor	Fuente
AME tipo I		
Probabilidad de que el sujeto pase de no sedestación a sedestación en tratamiento con OA	0.2570	Estimación propia a partir de STRIVE
Probabilidad de que el sujeto pase de no sedestación a sedestación en tratamiento con nusinersen	0.0206	Estimación propia a partir de ENDEAR
Probabilidad de que el sujeto pase de no sedestación a sedestación en tratamiento con risdiplam	0.1345	Estimación propia a partir de FIREFISH
Probabilidad de que el sujeto pase de sedestación a perder la sedestación en tratamiento con OA	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de que el sujeto pase de sedestación a perder la sedestación en tratamiento con nusinersen	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de que el sujeto pase de sedestación a perder la sedestación en tratamiento con risdiplam	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de que el sujeto pase de sedestación a bipedestación en tratamiento con OA	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de que el sujeto pase de sedestación a bipedestación en tratamiento con nusinersen	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de que el sujeto pase de sedestación a bipedestación en tratamiento con risdiplam	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de que el sujeto pase de bipedestación a perder bipedestación en tratamiento con OA	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de que el sujeto pase de bipedestación a perder bipedestación en tratamiento con nusinersen	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de que el sujeto pase de bipedestación a perder bipedestación en tratamiento con risdiplam	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de que el sujeto pase de perder bipedestación a perder también sedestación sin recibir tratamiento	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de que el sujeto pase de perder bipedestación a perder también sedestación en tratamiento con OA	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de que el sujeto pase de perder bipedestación a perder también sedestación en tratamiento con nusinersen	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de que el sujeto pase de perder bipedestación a perder también sedestación en tratamiento con risdiplam	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de fallecimiento estando con síntomas propios de AME tipo I y en tratamiento con OA	0	Supuesto de los autores

Tabla A9.10. Probabilidades de transición (modelo Markov para la AME)

Parámetro	Valor	Fuente
Probabilidad de fallecimiento estando con síntomas propios de AME tipo I y en tratamiento con nusinersen	0.1937	Estimación propia a partir de ENDEAR
Probabilidad de fallecimiento estando con síntomas propios de AME tipo I y en tratamiento con risdiplam	0.4798	Estimación propia a partir de FIREFISH
Probabilidad de fallecimiento estando con síntomas propios de AME tipo I y sin tratamiento	0.5000	Supuesto basado en HIQA
Probabilidad de que el sujeto con 2 copias pase de no sedestación a sedestación en tratamiento temprano con OA	0.9900	Estimación propia a partir de Aragon et al.
Probabilidad de que el sujeto con 2 copias pase de no sedestación a sedestación en tratamiento temprano con nusinersen	0.9900	Estimación propia a partir de Aragon et al.
Probabilidad de que el sujeto con 2 copias pase de no sedestación a sedestación en tratamiento temprano con risdiplam	0.9900	Estimación propia a partir de Aragon et al.
Probabilidad de que el sujeto con 2 copias pase de sedestación a bipedestación en tratamiento temprano con OA	0.2254	Estimación propia a partir de Aragon et al.
Probabilidad de que el sujeto con 2 copias pase de sedestación a bipedestación en tratamiento temprano con nusinersen	0.3995	Estimación propia a partir de Aragon et al.
Probabilidad de que el sujeto con 2 copias pase de sedestación a bipedestación en tratamiento temprano con risdiplam	0.1480	Estimación propia a partir de Aragon et al.
Probabilidad de que el sujeto con 3 copias pase de no sedestación a sedestación en tratamiento temprano con nusinersen	0.9900	Estimación propia a partir de Aragon et al.
Probabilidad de que el sujeto con 3 copias pase de no sedestación a sedestación en tratamiento temprano con risdiplam	0.9900	Estimación propia a partir de Aragon et al.
Probabilidad de que el sujeto con 3 copias pase de sedestación a bipedestación en tratamiento temprano con nusinersen	0.9900	Estimación propia a partir de Aragon et al.
Probabilidad de que el sujeto con 3 copias pase de sedestación a bipedestación en tratamiento temprano con risdiplam	0.9900	Estimación propia a partir de Aragon et al.
Probabilidad de fallecimiento teniendo 2 copias y en tratamiento temprano con OA	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de fallecimiento teniendo 2 copias y en tratamiento temprano con nusinersen	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de fallecimiento teniendo 2 copias y en tratamiento temprano con risdiplam	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de fallecimiento teniendo 3 copias y en tratamiento temprano con nusinersen	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de fallecimiento teniendo 3 copias y en tratamiento temprano con risdiplam	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de fallecimiento sin tratamiento en sujetos con 2 copias (AME tipo I)	0.5000	Supuesto basado en HIQA

Tabla A9.10. Probabilidades de transición (modelo Markov para la AME)

Parámetro	Valor	Fuente
Probabilidad de fallecimiento sin tratamiento en sujetos con 3 copias (AME tipo I)	0.3000	Supuesto basado en Finkel et al. 2014
AME tipo II		
Probabilidad de que el sujeto pase de sedestación a perder la sedestación en tratamiento con nusinersen	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de que el sujeto pase de sedestación a perder la sedestación en tratamiento con risdiplam	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de que el sujeto pase de sedestación a bipedestación en tratamiento con nusinersen	0.0101	Estimación propia a partir de CHERISH
Probabilidad de que el sujeto pase de sedestación a bipedestación en tratamiento con risdiplam	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de que el sujeto pase de bipedestación a perder bipedestación en tratamiento con nusinersen	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de que el sujeto pase de bipedestación a perder bipedestación en tratamiento con risdiplam	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de que el sujeto pase de perder bipedestación a perder también sedestación sin recibir tratamiento	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de que el sujeto pase de perder bipedestación a perder también sedestación en tratamiento con nusinersen	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de que el sujeto pase de perder bipedestación a perder también sedestación en tratamiento con risdiplam	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de fallecimiento estando con síntomas propios de AME tipo II y en tratamiento con nusinersen	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de fallecimiento estando con síntomas propios de AME tipo II y en tratamiento con risdiplam	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de fallecimiento estando con síntomas propios de AME tipo II y sin tratamiento	0.0142	García Romero et al.
Probabilidad de que el sujeto con 3 copias pase de sedestación a bipedestación en tratamiento temprano con nusinersen	0.99	Supuesto basado en Aragon et al.
Probabilidad de que el sujeto con 3 copias pase de sedestación a bipedestación en tratamiento temprano con risdiplam	0.99	Supuesto basado en Aragon et al.
Probabilidad de fallecimiento teniendo 3 copias y en tratamiento temprano con nusinersen	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de fallecimiento teniendo 3 copias y en tratamiento temprano con risdiplam	0	Supuesto de los autores

Tabla A9.10. Probabilidades de transición (modelo Markov para la AME)		
Parámetro	Valor	Fuente
Probabilidad de fallecimiento sin tratamiento en sujetos con 3 copias (AME tipo II)	0.0142	García Romero et al.
AME tipo III		
Probabilidad de que el sujeto pase de bipedestación a perder bipedestación en tratamiento con nusinersen	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de que el sujeto pase de bipedestación a perder bipedestación en tratamiento con risdiplam	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de que el sujeto pase de perder bipedestación a perder también sedestación sin recibir tratamiento	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de fallecimiento estando con síntomas propios de AME tipo III y en tratamiento temprano con nusinersen (3 y 4 copias)	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de fallecimiento estando con síntomas propios de AME tipo III y en tratamiento temprano con risdiplam (3 y 4 copias)	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de fallecimiento estando con síntomas propios de AME tipo III y sin tratamiento	0	Supuesto de los autores
Probabilidad de fallecimiento sin síntomas y sin tratamiento en sujetos con 3 y 4 copias	0	Supuesto de los autores
Nota: STR1VE, ENDEAR, FIREFISH, CHERISH son ensayos clínicos donde se evaluó la eficacia de los medicamentos modificadores de la enfermedad.		
AME: Atrofia muscular espinal; HIQA; Health Information and Quality Authority (Irlanda); OA: Onasemnogene abeparvec.		

Tabla A9.11. Utilidades por estado de salud (modelo AME)		
Utilidades	Valor	Fuente
Utilidad del estado asintomático	0.9500	Supuesto basado en población general española
Utilidad del estado de no sedestación	0.0200	Shih et al. 2022
Utilidad del estado de no bipedestación (= sedestación)	0.1100	Shih et al. 2022
Utilidad del estado de bipedestación	0.6400	Shih et al. 2022
Utilidad del estado 'pérdida de sedestación'	0.0200	Supuesto
Utilidad del estado 'pérdida de bipedestación'	0.1100	Supuesto

Tabla A9.12. Uso de recursos y costes unitarios (modelo AME)		
Uso de recursos		
Concepto	Unidades	Fuente
Fase de diagnóstico		
Número de visitas con el especialista en la fase de diagnóstico	2	Opinión de expertos
Fase de tratamiento y seguimiento		
Número de dosis de nusinersen en el primer semestre	4	Supuesto basado en ficha técnica y protocolos de uso
Número de dosis de nusinersen por año tras primer semestre de tratamiento	3	Ficha técnica y protocolos de uso
Número de frascos de risdiplam por semestre	8	Ficha técnica y protocolos de uso
Proporción de sujetos que sufren complicaciones de relevancia en los primeros 6 meses tras recibir tratamiento OA	14%	Supuesto basado en ensayo STR1VE
Proporción de sujetos que sufren complicaciones de relevancia en los primeros 6 meses susceptibles de retirada de tratamiento tras recibir tratamiento nusinersen	16%	Supuesto basado en ensayo ENDEAR
Proporción de sujetos que sufren complicaciones de relevancia en los primeros 6 meses susceptibles de retirada de tratamiento tras recibir tratamiento risdiplam	3%	Supuesto basado en ensayo FIREFISH
Costes unitarios		
Concepto	Euros	Fuente
Fase de cribado		
Coste de la prueba de cribado, por determinación	Informe sobre el coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG, véase tabla A11.4 (en anexo 11)	
Coste salarial anual de un técnico de laboratorio		
Coste de la estación de trabajo PCR/Gabinete UV		
Fase de diagnóstico		
Coste de la prueba genética confirmatoria del diagnóstico de AME	580	Coste facilitado por el programa de cribado de la CC.AA. de Madrid
Coste de otras pruebas necesarias para el diagnóstico	237	Media de precios públicos de varias CC. AA.
Coste de la visita al especialista (pediatra) antes de tratamiento	109	Media de precios públicos de varias CC. AA.
Fase de tratamiento y seguimiento		
Coste del ingreso para la administración de la terapia génica (OA)	4501	Media de precios públicos de varias CC. AA.
Coste del tratamiento con corticoides, OA	6.105	Cálculo propio a partir de BotPlus
Coste del ingreso para la administración de nusinersen (primer ciclo; 1 día de estancia)	643	Media de precios públicos de varias CC. AA.

Tabla A9.12. Uso de recursos y costes unitarios (modelo AME)		
Coste de la administración de nusinersen (punción lumbar)	252	Media de precios públicos de varias CC. AA.
Coste de la terapia génica (OA), una inyección	1945000	Acuerdos de la Reunión de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos
Coste de nusinersen por dosis	70000	Acuerdos de la Reunión de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos
Coste del frasco de risdiplam	8285	Acuerdos de la Reunión de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos
Coste de los cuidados usuales (por semestre) en ausencia de terapia modificadora de la enfermedad	6034	López-Bastida et al. 2017
CC.AA.: Comunidades Autónomas; IDCG: Inmunodeficiencia combinada grave; OA: Onasemnogene abeparvovec.		
Nota: STR1VE, ENDEAR, FIREFISH son ensayos clínicos donde se evaluó la eficacia de los medicamentos modificadores de la enfermedad.		

Anexo 10. Resultados detallados del análisis de escenarios del análisis coste-efectividad del cribado neonatal de la AME

Tabla A10.1. Resultados del análisis de escenarios del análisis coste-efectividad del cribado neonatal de AME (euros de 2022)

Escenario	RCEI (€/AVG)	RCEI (€/AVAC)
Tratamientos recibidos: A; Horizonte temporal: 2 años; Efectividad: largo plazo igual que ECA	1097788	2391771
Tratamientos recibidos: A; Horizonte temporal: 5 años; Efectividad: largo plazo igual que ECA	358510	291202
Tratamientos recibidos: A; Horizonte temporal: 60 años; Efectividad: largo plazo igual que ECA	81014	47799
Tratamientos recibidos: A; Horizonte temporal: 100 años; Efectividad: largo plazo igual que ECA	75474	44307
Tratamientos recibidos: A; Horizonte temporal: 2 años; Efectividad: se desvanece el efecto a partir de los 2 años	1097788	2391771
Tratamientos recibidos: A; Horizonte temporal: 5 años; Efectividad: se desvanece el efecto a partir de los 2 años	361203	294737
Tratamientos recibidos: A; Horizonte temporal: 60 años; Efectividad: se desvanece el efecto a partir de los 2 años	92627	55205
Tratamientos recibidos: A; Horizonte temporal: 100 años; Efectividad: se desvanece el efecto a partir de los 2 años	88470	52489
Tratamientos recibidos: B; Horizonte temporal: 2 años; Efectividad: largo plazo igual que ECA	382877	866906
Tratamientos recibidos: B; Horizonte temporal: 5 años; Efectividad: largo plazo igual que ECA	257858	262661
Tratamientos recibidos: B; Horizonte temporal: 60 años; Efectividad: largo plazo igual que ECA	192594	169576
Tratamientos recibidos: B; Horizonte temporal: 100 años; Efectividad: largo plazo igual que ECA	190266	167825
Tratamientos recibidos: B; Horizonte temporal: 2 años; Efectividad: se desvanece el efecto a partir de los 2 años	382877	866906

Tratamientos recibidos: B; Horizonte temporal: 5 años; Efectividad: se desvanece el efecto a partir de los 2 años	257564	263564
Tratamientos recibidos: B; Horizonte temporal: 60 años; Efectividad: se desvanece el efecto a partir de los 2 años	195107	173069
Tratamientos recibidos: B; Horizonte temporal: 100 años; Efectividad: se desvanece el efecto a partir de los 2 años	193282	171538
Tratamientos recibidos: C; Horizonte temporal: 2 años; Efectividad: largo plazo igual que ECA	856577	1379822
Tratamientos recibidos: C; Horizonte temporal: 5 años; Efectividad: largo plazo igual que ECA	397672	422220
Tratamientos recibidos: C; Horizonte temporal: 60 años; Efectividad: largo plazo igual que ECA	265571	335814
Tratamientos recibidos: C; Horizonte temporal: 100 años; Efectividad: largo plazo igual que ECA	262764	336235
Tratamientos recibidos: C; Horizonte temporal: 2 años; Efectividad: se desvanece el efecto a partir de los 2 años	856577	1379822
Tratamientos recibidos: C; Horizonte temporal: 5 años; Efectividad: se desvanece el efecto a partir de los 2 años	397006	423101
Tratamientos recibidos: C; Horizonte temporal: 60 años; Efectividad: se desvanece el efecto a partir de los 2 años	267817	338160
Tratamientos recibidos: C; Horizonte temporal: 100 años; Efectividad: se desvanece el efecto a partir de los 2 años	265608	338031
Tratamientos recibidos: D; Horizonte temporal: 2 años; Efectividad: largo plazo igual que ECA	295255	1565914
Tratamientos recibidos: D; Horizonte temporal: 5 años; Efectividad: largo plazo igual que ECA	171718	330298
Tratamientos recibidos: D; Horizonte temporal: 60 años; Efectividad: largo plazo igual que ECA	115021	144787
Tratamientos recibidos: D; Horizonte temporal: 100 años; Efectividad: largo plazo igual que ECA	113580	141831
Tratamientos recibidos: D; Horizonte temporal: 2 años; Efectividad: se desvanece el efecto a partir de los 2 años	295255	1565914
Tratamientos recibidos: D; Horizonte temporal: 5 años; Efectividad: se desvanece el efecto a partir de los 2 años	171590	332195
Tratamientos recibidos: D; Horizonte temporal: 60 años; Efectividad: se desvanece el efecto a partir de los 2 años	116665	149984
Tratamientos recibidos: D; Horizonte temporal: 100 años; Efectividad: se desvanece el efecto a partir de los 2 años	115558	147590
Tratamientos recibidos: E; Horizonte temporal: 2 años; Efectividad: largo plazo igual que ECA	Menos efectivo y menos costoso	Dominante

Tratamientos recibidos: E; Horizonte temporal: 5 años; Efectividad: largo plazo igual que ECA	Dominado	67078
Tratamientos recibidos: E; Horizonte temporal: 60 años; Efectividad: largo plazo igual que ECA	Dominado	27646
Tratamientos recibidos: E; Horizonte temporal: 100 años; Efectividad: largo plazo igual que ECA	Dominado	25210
Tratamientos recibidos: E; Horizonte temporal: 2 años; Efectividad: se desvanece el efecto a partir de los 2 años	Menos efectivo y menos costoso	Dominante
Tratamientos recibidos: E; Horizonte temporal: 5 años; Efectividad: se desvanece el efecto a partir de los 2 años	Dominado	67970
Tratamientos recibidos: E; Horizonte temporal: 60 años; Efectividad: se desvanece el efecto a partir de los 2 años	Dominado	31608
Tratamientos recibidos: E; Horizonte temporal: 100 años; Efectividad: se desvanece el efecto a partir de los 2 años	Dominado	29650
Tratamientos recibidos: F; Horizonte temporal: 2 años; Efectividad: largo plazo igual que ECA	Menos efectivo y menos costoso	Dominante
Tratamientos recibidos: F; Horizonte temporal: 5 años; Efectividad: largo plazo igual que ECA	Menos efectivo y menos costoso	Dominante
Tratamientos recibidos: F; Horizonte temporal: 60 años; Efectividad: largo plazo igual que ECA	Menos efectivo y menos costoso	Dominante
Tratamientos recibidos: F; Horizonte temporal: 100 años; Efectividad: largo plazo igual que ECA	Menos efectivo y menos costoso	Dominante
Tratamientos recibidos: F; Horizonte temporal: 2 años; Efectividad: se desvanece el efecto a partir de los 2 años	Menos efectivo y menos costoso	Dominante
Tratamientos recibidos: F; Horizonte temporal: 5 años; Efectividad: se desvanece el efecto a partir de los 2 años	Menos efectivo y menos costoso	Dominante
Tratamientos recibidos: F; Horizonte temporal: 60 años; Efectividad: se desvanece el efecto a partir de los 2 años	Menos efectivo y menos costoso	Dominante
Tratamientos recibidos: F; Horizonte temporal: 100 años; Efectividad: se desvanece el efecto a partir de los 2 años	Menos efectivo y menos costoso	Dominante
Tratamientos recibidos: G; Horizonte temporal: 2 años; Efectividad: largo plazo igual que ECA	70252	29899
Tratamientos recibidos: G; Horizonte temporal: 5 años; Efectividad: largo plazo igual que ECA	619157	104045
Tratamientos recibidos: G; Horizonte temporal: 60 años; Efectividad: largo plazo igual que ECA	353935	52756
Tratamientos recibidos: G; Horizonte temporal: 100 años; Efectividad: largo plazo igual que ECA	336222	50540
Tratamientos recibidos: G; Horizonte temporal: 2 años; Efectividad: se desvanece el efecto a partir de los 2 años	70252	29899

Tratamientos recibidos: G; Horizonte temporal: 5 años; Efectividad: se desvanece el efecto a partir de los 2 años	632080	105006
Tratamientos recibidos: G; Horizonte temporal: 60 años; Efectividad: se desvanece el efecto a partir de los 2 años	399074	56715
Tratamientos recibidos: G; Horizonte temporal: 100 años; Efectividad: se desvanece el efecto a partir de los 2 años	384590	54895

AME: Atrofia muscular espinal; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; AVG: Años de vida ganados; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental.

Nota 1: Los escenarios A a G se definen de acuerdo al uso de cada uno de los tres medicamentos modificadores de la enfermedad de la siguiente manera;

Escenario A: Combinación de tratamientos basados en literatura

Escenario B: Igual proporción de uso en los tratamientos indicados para cada tipo de AME

Escenario C: Todos los pacientes son tratados con nusinersen

Escenario D: Todos los pacientes son tratados con risdiplam

Escenario E: Todos los pacientes que sea posible son tratados con OA, el resto de los pacientes son tratados con nusinersen

Escenario F: Todos los pacientes que sea posible son tratados con OA, el resto de los pacientes son tratados con risdiplam

Escenario G: Combinación de tratamientos más favorable al cribado de la AME

Nota 2: En los escenarios E y F las diferencias en AVG entre cribar y no cribar son muy pequeñas y a favor de no cribar. Esto se explica fundamentalmente porque según los ECA los pacientes con OA no fallecen debido a la enfermedad gracias al tratamiento (supuesto fuerte pendiente de pruebas científicas a largo plazo). Mientras, las diferencias en AVAC son notables (por las diferencias en utilidades para los distintos estados de salud) y a favor de cribar. En términos de costes las diferencias son negativas o positivas dependiendo del tratamiento alternativo a OA, nusinersen o risdiplam. Esta variedad de diferencias entre alternativas hace que en algunos de los escenarios el cribado resulte dominante (menos costoso y más efectivo en términos de AVAC que no cribar), en otros escenarios resulte dominado (más costoso y menos efectivo en términos de AVG), y en otros escenarios el cribado resulte menos costoso y menos efectivo en AVG que no cribar. Ninguno de estos escenarios ha sido tomado como referente al ser poco realistas ya que consisten en administrar únicamente dos tratamientos: OA como alternativa preferente y nusinersen o risdiplam cuando OA no es posible.

Anexo 11. Resultados detallados del análisis de sensibilidad determinístico sobre el escenario más favorable para el coste-efectividad del cribado neonatal de la AME

Tabla A11.1. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico aplicado sobre el escenario más favorable (Escenario G): Ratios coste-efectividad incremental (€/AVAC)

Parámetro	Valor inicial	Fuente del valor inicial	Análisis de sensibilidad		
			Valor	Fuente	RCEI (€/AVAC)
Tasa de descuento para efectos	0.03	Guías españolas	0.015	Supuesto	32688
Tasa de descuento para costes y efectos	0.03	Guías españolas	0	Guías españolas	37495
Incidencia de AME	0.000112	Estimación por HIQA	0.000041	Estimación por HIQA	59047
Incidencia de AME	0.000112	Estimación por HIQA	0.000228	Estimación por HIQA	48040
AME TIPO III					
Probabilidad de que el sujeto pase de bipedestación a perder bipedestación en tratamiento con nusinersen (AME tipo III)	0	Supuesto	0.02	Supuesto basado en estadísticas de abandono de tratamiento	50599
Probabilidad de que el sujeto pase de bipedestación a perder bipedestación en tratamiento con nusinersen (AME tipo III)	0	Supuesto	0.02	Supuesto basado en	47047

				estadísticas de abandono de tratamiento	
AME TIPO II					
Probabilidad de que el sujeto pase de sedestación a bipedestación en tratamiento con nusinersen (AME tipo II)	0.0101	Estimación propia a partir de CHERISH	0.0091	*	50124
Probabilidad de que el sujeto pase de sedestación a bipedestación en tratamiento con nusinersen (AME tipo II)	0.0101	Estimación propia a partir de CHERISH	0.0111	*	50935
Probabilidad de que el sujeto con 3 copias pase de sedestación a bipedestación en tratamiento temprano con nusinersen (AME tipo II)	0.99	Estimado a partir de Aragon	0	Supuesto	76225
Probabilidad de que el sujeto con 3 copias pase de sedestación a bipedestación en tratamiento temprano con risdiplam (AME tipo II)	0.99	Estimado a partir de Aragon	0	Supuesto	51452
Probabilidad de que el sujeto pase de sedestación a perder la sedestación en tratamiento con nusinersen (AME tipo II)	0	Supuesto	0.02	Supuesto basado en estadísticas de abandono de tratamiento	117432
Probabilidad de fallecimiento estando con síntomas propios de AME tipo II y sin tratamiento	0.0142	Estimado a partir de García Romero	0.0127	*	50540
Probabilidad de fallecimiento estando con síntomas propios de AME tipo II y sin tratamiento	0.0142	Estimado a partir de García Romero	0.0156	*	50540
Probabilidad de fallecimiento sin tratamiento en sujetos con 3 copias (AME tipo II)	0.0142	Estimado a partir de García Romero	0.0127	*	50540

Probabilidad de fallecimiento sin tratamiento en sujetos con 3 copias (AME tipo II)	0.0142	Estimado a partir de García Romero	0.0156	*	50540
Probabilidad de fallecimiento estando con síntomas propios de AME tipo II y en tratamiento con nusinersen	0	Ensayos clínicos	0.1937	Supuesto (mortalidad ENDEAR)	198108
Probabilidad de fallecimiento teniendo 3 copias y en tratamiento temprano con nusinersen (AME tipo II)	0	Ensayos clínicos	0.1937	Supuesto (mortalidad ENDEAR)	-222729
Probabilidad de fallecimiento estando con síntomas propios de AME tipo II y en tratamiento con risdiplam	0	Ensayos clínicos	0.1937	Supuesto (mortalidad ENDEAR)	54415
Probabilidad de fallecimiento teniendo 3 copias y en tratamiento temprano con risdiplam (AME tipo II)	0	Ensayos clínicos	0.1937	Supuesto (mortalidad ENDEAR)	47323
AME TIPO I					
Probabilidad de que el sujeto pase de no sedestación a sedestación en tratamiento con nusinersen	0.0206	Estimación propia a partir de ENDEAR	0.0186	*	50540
Probabilidad de que el sujeto pase de no sedestación a sedestación en tratamiento con nusinersen	0.0206	Estimación propia a partir de ENDEAR	0.0227	*	50540
Probabilidad de que el sujeto con 2 copias pase de no sedestación a sedestación en tratamiento temprano con nusinersen	0.99	Estimado a partir de Aragon	0.891	*	50543
Probabilidad de que el sujeto con 2 copias pase de no sedestación a sedestación en tratamiento temprano con nusinersen	0.99	Estimado a partir de Aragon	1	*	50540
Probabilidad de que el sujeto con 3 copias pase de no sedestación a sedestación en tratamiento temprano con nusinersen	0.99	Estimado a partir de Aragon	0.891	*	50561
Probabilidad de que el sujeto con 3 copias pase de no sedestación a sedestación en tratamiento temprano con nusinersen	0.99	Estimado a partir de Aragon	1	*	50538

Probabilidad de que el sujeto pase de no sedestación a sedestación en tratamiento con OA	0.257	Estimación propia a partir de STR1VE	0.2313	*	50498
Probabilidad de que el sujeto pase de no sedestación a sedestación en tratamiento con OA	0.257	Estimación propia a partir de STR1VE	0.2827	*	50574
Probabilidad de que el sujeto con 2 copias pase de no sedestación a sedestación en tratamiento temprano con OA	0.99	Estimado a partir de Aragon	0.891	*	50598
Probabilidad de que el sujeto con 2 copias pase de no sedestación a sedestación en tratamiento temprano con OA	0.99	Estimado a partir de Aragon	1	*	50535
Probabilidad de que el sujeto pase de no sedestación a sedestación en tratamiento con risdiplam	0.1345	Estimación propia a partir de FIREFISH	0.1211	*	50540
Probabilidad de que el sujeto pase de no sedestación a sedestación en tratamiento con risdiplam	0.1345	Estimación propia a partir de FIREFISH	0.1480	*	50540
Probabilidad de que el sujeto con 2 copias pase de no sedestación a sedestación en tratamiento temprano con risdiplam	0.99	Estimado a partir de Aragon	0.891	*	50543
Probabilidad de que el sujeto con 2 copias pase de no sedestación a sedestación en tratamiento temprano con risdiplam	0.99	Estimado a partir de Aragon	1	*	50540
Probabilidad de que el sujeto con 3 copias pase de no sedestación a sedestación en tratamiento temprano con risdiplam	0.99	Estimado a partir de Aragon	0.891	*	50541
Probabilidad de que el sujeto con 3 copias pase de no sedestación a sedestación en tratamiento temprano con risdiplam	0.99	Estimado a partir de Aragon	1	*	50540
Probabilidad de que el sujeto con 2 copias pase de sedestación a bipedestación en tratamiento temprano con nusinersen	0.3995	Estimado a partir de Aragon	0.3596	*	50547
Probabilidad de que el sujeto con 2 copias pase de sedestación a bipedestación en tratamiento temprano con nusinersen	0.3995	Estimado a partir de Aragon	0.4395	*	50534

Probabilidad de que el sujeto con 3 copias pase de sedestación a bipedestación en tratamiento temprano con nusinersen	0.99	Estimado a partir de Aragon	0.891	*	50589
Probabilidad de que el sujeto con 3 copias pase de sedestación a bipedestación en tratamiento temprano con nusinersen	0.99	Estimado a partir de Aragon	1	*	50535
Probabilidad de que el sujeto con 2 copias pase de sedestación a bipedestación en tratamiento temprano con OA	0.2254	Estimado a partir de Aragon	0.2029	*	50744
Probabilidad de que el sujeto con 2 copias pase de sedestación a bipedestación en tratamiento temprano con OA	0.2254	Estimado a partir de Aragon	0.2479	*	50372
Probabilidad de que el sujeto con 2 copias pase de sedestación a bipedestación en tratamiento temprano con risdiplam	0.1480	Estimado a partir de Aragon	0.1332	*	50556
Probabilidad de que el sujeto con 2 copias pase de sedestación a bipedestación en tratamiento temprano con risdiplam	0.1480	Estimado a partir de Aragon	0.1628	*	50527
Probabilidad de que el sujeto con 3 copias pase de sedestación a bipedestación en tratamiento temprano con risdiplam	0.99	Estimado a partir de Aragon	0.891	*	50543
Probabilidad de que el sujeto con 3 copias pase de sedestación a bipedestación en tratamiento temprano con risdiplam	0.99	Estimado a partir de Aragon	1	*	50540
Probabilidad de fallecimiento estando con síntomas propios de AME tipo I y en tratamiento con nusinersen	0.1937	Estimación propia a partir de ENDEAR	0.1743	*	50335
Probabilidad de fallecimiento estando con síntomas propios de AME tipo I y en tratamiento con nusinersen	0.1937	Estimación propia a partir de ENDEAR	0.2131	*	50710
Probabilidad de fallecimiento estando con síntomas propios de AME tipo I y en tratamiento con risdiplam	0.4798	Estimación propia a partir de FIREFISH	0.4318	*	50502
Probabilidad de fallecimiento estando con síntomas propios de AME tipo I y en tratamiento con risdiplam	0.4798	Estimación propia a partir de FIREFISH	0.5278	*	50571

Probabilidad de fallecimiento estando con síntomas propios de AME tipo I y sin tratamiento	0.5	Supuesto basado en Kolb	0.45	*	50540
Probabilidad de fallecimiento estando con síntomas propios de AME tipo I y sin tratamiento	0.5	Supuesto basado en Kolb	0.55	*	50540
Probabilidad de fallecimiento sin tratamiento en sujetos con 2 copias (AME tipo I)	0.5	Supuesto basado en Kolb	0.45	*	50540
Probabilidad de fallecimiento sin tratamiento en sujetos con 2 copias (AME tipo I)	0.5	Supuesto basado en Kolb	0.55	*	50540
Probabilidad de fallecimiento sin tratamiento en sujetos con 3 copias (AME tipo I)	0.3	Supuesto basado en Finkel 2014	0.27	*	50540
Probabilidad de fallecimiento sin tratamiento en sujetos con 3 copias (AME tipo I)	0.3	Supuesto basado en Finkel 2014	0.33	*	50540
Probabilidad de fallecimiento teniendo 2 copias y en tratamiento temprano con nusinersen	0	Ensayos clínicos	0.1937	Supuesto (mortalidad ENDEAR)	34088
Probabilidad de fallecimiento teniendo 3 copias y en tratamiento temprano con nusinersen	0	Ensayos clínicos	0.1937	Supuesto (mortalidad ENDEAR)	65305
Probabilidad de fallecimiento estando con síntomas propios de AME tipo I y en tratamiento con OA	0	Ensayos clínicos	0.1937	Supuesto (mortalidad ENDEAR)	44180
Probabilidad de fallecimiento teniendo 2 copias y en tratamiento temprano con OA	0	Ensayos clínicos	0.1937	Supuesto (mortalidad ENDEAR)	133314
Probabilidad de fallecimiento teniendo 2 copias y en tratamiento temprano con risdiplam	0	Ensayos clínicos	0.1937	Supuesto (mortalidad ENDEAR)	44627
Probabilidad de fallecimiento teniendo 3 copias y en tratamiento temprano con risdiplam	0	Ensayos clínicos	0.1937	Supuesto (mortalidad ENDEAR)	51149
Probabilidad de fallecimiento estando con síntomas propios de AME tipo I y en tratamiento con risdiplam	0.4798	Estimación propia a partir de FIREFISH	0.1937	Supuesto (mortalidad ENDEAR)	50064

COMPLICACIONES					
Proporción de sujetos que sufren complicaciones de relevancia en los primeros 6 meses susceptibles de retirada de tratamiento tras recibir tratamiento nusinersen	0.16	Supuesto basado en ENDEAR	0.128	**	50540
Proporción de sujetos que sufren complicaciones de relevancia en los primeros 6 meses susceptibles de retirada de tratamiento tras recibir tratamiento nusinersen	0.16	Supuesto basado en ENDEAR	0.192	**	50540
Proporción de sujetos que sufren complicaciones de relevancia en los primeros 6 meses tras recibir tratamiento OA	0.14	Supuesto basado en STRIVE	0.112	**	50540
Proporción de sujetos que sufren complicaciones de relevancia en los primeros 6 meses tras recibir tratamiento OA	0.14	Supuesto basado en STRIVE	0.168	**	50540
Proporción de sujetos que sufren complicaciones de relevancia en los primeros 6 meses susceptibles de retirada de tratamiento tras recibir tratamiento risdiplam	0.03	Supuesto basado en FIREFISH	0.024	**	50540
Proporción de sujetos que sufren complicaciones de relevancia en los primeros 6 meses susceptibles de retirada de tratamiento tras recibir tratamiento risdiplam	0.03	Supuesto basado en FIREFISH	0.036	**	50540
USO DE RECURSOS Y COSTES					
Coste del kit de cribado por neonato	5	Supuesto	4	Supuesto	49701
Coste del kit de cribado por neonato	5	Supuesto	6	Supuesto	51379
Coste del kit de cribado por neonato	5	Supuesto	7	Supuesto	52218
Coste en técnicos de laboratorio para todo el SNS	191 205	Informe IDCG	152 964	**	50442
Coste en técnicos de laboratorio para todo el SNS	191 205	Informe IDCG	229 446	**	50637
Coste del equipamiento necesario para la determinación de la prueba de cribado	90 000	Informe IDCG	72 000	**	50494
Coste del equipamiento necesario para la determinación de la prueba de cribado	90 000	Informe IDCG	108 000	**	50586

Coste de la prueba genética confirmatoria del diagnóstico de AME	580	SRS Madrid	105	SRS Canarias	50538
Coste de la prueba genética confirmatoria del diagnóstico de AME	580	Programa de cribado en Madrid	800		50541
Coste de la visita al especialista antes de tratamiento	109	Media de precios públicos de varias CC. AA. (ingreso pediatría)	80	Supuesto	50540
Coste de la visita al especialista antes de tratamiento	109	Media de precios públicos de varias CC. AA. (ingreso pediatría)	120	Supuesto	50540
Número de visitas con el especialista en la fase de diagnóstico	2	Expertos	1	Supuesto	50540
Número de visitas con el especialista en la fase de diagnóstico	2	Expertos	3	Supuesto	50540
Coste de la terapia génica (OA)	1 945 000	Acuerdo de precios	1 556 000	**	55089
Coste de la terapia génica (OA)	1 945 000	Acuerdo de precios	2 334 000	**	45991
Coste de la terapia génica (OA)	1 945 000	Acuerdo de precios	486 250	Supuesto	67600
Coste de la terapia génica (OA)	1 945 000	Acuerdo de precios	972 500	Supuesto	61913
Coste de la terapia génica (OA)	1 945 000	Acuerdo de precios	1 458 750	Supuesto	56226
Coste del ingreso para la administración de la terapia génica (OA)	4501	Media de precios públicos de varias CC. AA. (ingreso pediatría) X 7	3601	**	50550

		días según protocolo			
Coste del ingreso para la administración de la terapia génica (OA)	4501	Media de precios públicos de varias CC. AA. (ingreso pediatría) X 7 días según protocolo	5401	**	50529
Coste del tratamiento con corticoides, OA	6.105	Estimación a partir de BotPlus	4.884	**	50540
Coste del tratamiento con corticoides, OA	6.105	Estimación a partir de BotPlus	7.326	**	50540
Número de dosis de nusinersen en el primer semestre	4	Supuesto basado en protocolos	3	Supuesto	50323
Número de dosis de nusinersen en el primer semestre	4	Supuesto basado en protocolos	5	Supuesto	50756
Coste del ingreso para la administración de nusinersen (primer ciclo)	643	Media de precios públicos de varias CC. AA. (ingreso pediatría)	514.4	**	50540
Coste del ingreso para la administración de nusinersen (primer ciclo)	643	Media de precios públicos de varias CC. AA. (ingreso pediatría)	771.6	**	50540
Coste de la administración de nusinersen (punción lumbar)	252	Media de precios	201.6	**	50520

		públicos de varias CC. AA.			
Coste de la administración de nusinersen (punción lumbar)	252	Media de precios públicos de varias CC. AA.	302.4	**	50559
Coste de nusinersen por dosis	70 000	Acuerdo de precios	56 000	**	38597
Coste de nusinersen por dosis	70 000	Acuerdo de precios	84 000	**	62483
Coste de nusinersen por dosis	70 000	Acuerdo de precios	10 500	Supuesto	-218
Coste de nusinersen por dosis	70 000	Acuerdo de precios	14 000	Supuesto	2767
Coste de nusinersen por dosis	70 000	Acuerdo de precios	17 500	Supuesto	5753
Coste de nusinersen por dosis	70 000	Acuerdo de precios	35 000	Supuesto	20682
Coste de nusinersen por dosis	70 000	Acuerdo de precios	52 500	Supuesto	35611
Coste de nusinersen por dosis	70 000	Acuerdo de precios	56 000	Supuesto	38597
Coste de nusinersen por dosis	70 000	Acuerdo de precios	59 500	Supuesto	41583
Coste de nusinersen por dosis	70 000	Acuerdo de precios	63 000	Supuesto	44568
Coste de nusinersen por dosis	70 000	Acuerdo de precios	66 500	Supuesto	47554
Número de frascos de risdiplam por semestre	8	Supuesto basado en protocolos	6	Supuesto	48388
Número de frascos de risdiplam por semestre	8	Supuesto basado en protocolos	10	Supuesto	52692
Coste del frasco de risdiplam	8285	Acuerdo de precios	6628	**	48818

Coste del frasco de risdiplam	8285	Acuerdo de precios	9942	**	52261
Coste del frasco de risdiplam	8285	Acuerdo de precios	2071	Supuesto	44084
Coste del frasco de risdiplam	8285	Acuerdo de precios	4142	Supuesto	46236
Coste del frasco de risdiplam	8285	Acuerdo de precios	6214	Supuesto	48388
Coste de la monitorización de la terapia génica por semestre	0	Supuesto	6034	López-Bastida 2017	52813
Coste de la monitorización de nusinersen por semestre	0	Supuesto	6034	López-Bastida 2017	51324
Coste de la monitorización de risdiplam por semestre	0	Supuesto	6034	López-Bastida 2017	51324
Coste de los cuidados usuales (por semestre) en ausencia de terapia modificadora de la enfermedad	6034	López-Bastida 2017	4827	**	50540
Coste de los cuidados usuales (por semestre) en ausencia de terapia modificadora de la enfermedad	6034	López-Bastida 2017	7241	**	50540
Coste de los cuidados usuales (por semestre) en ausencia de terapia modificadora de la enfermedad	6034	López-Bastida 2017	0	Supuesto	50540
UTILIDADES					
Utilidad del estado asintomático	0.95	Supuesto; informe IDCG	0.76	**	49200
Utilidad del estado asintomático	0.95	Supuesto; informe IDCG	1	**	50905
Utilidad del estado de no sedestación (o pérdida de sedestación)	0.02	Shih 2022	0.016	**	50526
Utilidad del estado de no sedestación (o pérdida de sedestación)	0.02	Shih 2022	0.024	**	50554
Utilidad del estado de no bipedestación (o pérdida de bipedestación = sedestación)	0.11	Shih 2022	0.088	**	48710
Utilidad del estado de no bipedestación (o pérdida de bipedestación = sedestación)	0.11	Shih 2022	0.132	**	52513
Utilidad del estado de bipedestación	0.64	Shih 2022	0.512	**	68770

Utilidad del estado de bipedestación	0.64	Shih 2022	0.768	**	39950
Utilidad del estado de bipedestación	0.64	Shih 2022	0.95	Supuesto	30779

*Variaciones de más menos el 10% del valor utilizado inicialmente.

**Variaciones de más menos el 20% del valor utilizado inicialmente.

AME: Atrofia muscular espinal; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; CC.AA.: Comunidades Autónomas; HIQA; Health Information and Quality Authority (Irlanda); IDCG: Inmunodeficiencia combinada grave; OA: Onasemnogene abeparvovec; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; SRS: Servicio Regional de Salud.

Nota: STR1VE, ENDEAR, FIREFISH son ensayos clínicos donde se evaluó la eficacia de los medicamentos modificadores de la enfermedad.

Tabla A11.2. Resultados del análisis de sensibilidad aplicado sobre el escenario más favorable a la AME (Escenario G): Ratios coste-efectividad incremental (€/AVAC), Comparación de Escenarios 1 y 2

	Parámetros	Valor corto plazo (1 y 2 años)*	Valor largo plazo (más allá de los 2 años)	Fuente del valor a largo plazo	RCEI (€/AVAC)
Escenario 1					50540
Escenario 2	Probabilidad de que el sujeto pase de bipedestación a perder bipedestación en tratamiento con nusinersen o risdiplam (AME tipo IIIa)	0	0.0145	Estimado a partir de Lusakowska	54895
	Probabilidad de que el sujeto pase de bipedestación a perder bipedestación en tratamiento con nusinersen o risdiplam (AME tipo IIIb)	0	0.0052	Estimado a partir de Lusakowska	
	Probabilidad de que el sujeto pase de perder bipedestación a perder también sedestación sin recibir tratamiento (AME tipo II)	0	0.0058	Estimado a partir de Aponte Ribero	
	Probabilidad de que el sujeto pase de sedestación a perder la sedestación en tratamiento con nusinersen o risdiplam o bien con OA (AME tipo I y II)	0	0.0050**	Supuesto	
	Probabilidad de que el sujeto pase de perder bipedestación a perder también sedestación en tratamiento con nusinersen o risdiplam (AME tipo I y II) o bien con OA (AME tipo I)	0	0.0050**	Supuesto	

*Las fuentes de los valores del corto plazo se recogen en el anexo 8.

**Valores alternativos no cambian las conclusiones sustancialmente.

Nota: Los Escenarios 1 y 2 se definen de la siguiente manera:

Escenario 1: La efectividad a corto plazo de los tratamientos encontrada a los ensayos clínicos se mantiene a largo plazo.

Escenario 2: Tras los dos primeros años el efecto de los tratamientos se desvanece con determinada probabilidad.

Anexo 12. Valores de los parámetros del modelo de coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG

Tabla A12.1. Probabilidades y uso de recursos en el corto plazo (modelo IDCG)		
Parámetro	Valor	Fuente
Número de nacimientos en España	329 251	INE (2022)*
Incidencia de IDCG	1:60 000	Comunicación personal de estudios piloto en Cataluña no publicados
Incidencia de IDCG no diagnosticada	1:521 000	**
Sensibilidad de la prueba de cribado de la IDCG	0.99	Chilcott 2017; Adams 2014
Incidencia de síndromes	1:32 500	Argudo Ramírez 2019
Incidencia de enfermedades secundarias	1:130 000	Argudo Ramírez 2019
Incidencia de linfopenia de células T idiopática	1:65 000	Argudo Ramírez 2019
Incidencia de resultados positivos en prueba de cribado en nacimientos prematuros (incluidos FP)	1:130 000	Argudo Ramírez 2019
Casos positivos presuntos (FP + prematuros) (20 copias/μl)	1:14 500	Argudo Ramírez 2019
Proporción de variantes y síndromes no diagnosticados al nacimiento	0.33	Kwan 2013
Proporción de pacientes con IDCG con historia familiar	0.18	**
Proporción de IDCG-ADA	0.17	**
Proporción de hermanos donantes compatibles sobre donantes familiares compatibles disponibles para IDCG tipo ADA (el resto recibe terapia génica)	0.25	**

Tabla A12.1. Probabilidades y uso de recursos en el corto plazo (modelo IDCG)

Parámetro	Valor	Fuente
Mortalidad antes de TPH (diagnóstico tardío)	0.35	Brown 2011
OR mortalidad antes de TPH (diagnóstico temprano)	0.03	Brown 2011
Mortalidad tras TPH (diagnóstico tardío)	0.39	Brown 2011
OR mortalidad tras TPH (diagnóstico temprano)	0.15	Brown 2011
Mortalidad antes de TPH (diagnóstico tardío) en pacientes con IDCG-ADA	0.21	Brown 2011
OR mortalidad antes de TPH (diagnóstico temprano) en pacientes con IDCG-ADA	0.06	Brown 2011
Mortalidad tras TPH en pacientes IDCG-ADA (donante familiar compatible) (diagnóstico tardío)	0.33	Brown 2011
OR mortalidad tras TPH en pacientes IDCG-ADA (donante familiar compatible) (diagnóstico temprano)	0.11	Brown 2011
Mortalidad tras terapia génica en pacientes con IDCG-ADA	0.05	Brown 2011
Número de días de estancia hospitalaria tras TPH	54.0	Chilcott 2017
Días en cuidados no críticos, diagnóstico temprano	82.6	**
Días en cuidados críticos, diagnóstico temprano	3.96	**
Días en cuidados no críticos, diagnóstico tardío	144	**
Días en cuidados críticos, diagnóstico tardío	8.19	**
Días en cuidados no críticos antes de terapia génica, diagnóstico temprano	12.25	**
Días en cuidados críticos antes de terapia génica, diagnóstico temprano	0.25	**

Tabla A12.1. Probabilidades y uso de recursos en el corto plazo (modelo IDCQ)

Parámetro	Valor	Fuente
Días en cuidados no críticos antes de terapia génica, diagnóstico tardío	45.7	**
Días en cuidados críticos antes de terapia génica, diagnóstico tardío	4.37	**

*Valor actualizado con respecto al informe anterior sobre el coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCQ.

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

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

Tabla A12.2. Proporción de sujetos con condiciones a largo plazo (modelo IDCQ)

Parámetro	Valor	Fuente
Requiere inmunoglobulinas	0.25	Slatter 2007
Requiere medicamentos inmunosupresores (esteroides)	0.056	Neven 2009
Considerado sano (diagnóstico temprano)	0.88	Railey 2009
Considerado sano (diagnóstico tardío)	0.85	Railey 2009
Sin problemas (diagnóstico temprano)	0.49	Railey 2009
Sin problemas (diagnóstico tardío)	0.29	Railey 2009
Requiere antibióticos de mantenimiento (diagnóstico temprano)	0.25	Railey 2009
Requiere antibióticos de mantenimiento (diagnóstico tardío)	0.29	Railey 2009
Erupciones persistentes (diagnóstico temprano)	0.23	Railey 2009
Erupciones persistentes (diagnóstico tardío)	0.29	Railey 2009

Tabla A12.2. Proporción de sujetos con condiciones a largo plazo (modelo IDCG)

Parámetro	Valor	Fuente
TDAH (diagnóstico temprano)	0.16	Railey 2009
TDAH (diagnóstico tardío)	0.17	Railey 2009
Diarrea (diagnóstico temprano)	0.05	Railey 2009
Diarrea (diagnóstico tardío)	0.19	Railey 2009
Estatura inferior a tercer percentil (diagnóstico temprano)	0.05	Railey 2009
Estatura inferior a tercer percentil (diagnóstico tardío)	0.17	Railey 2009
Peso inferior a tercer percentil (diagnóstico temprano)	0.02	Railey 2009
Peso inferior a tercer percentil (diagnóstico tardío)	0.17	Railey 2009
Verrugas (diagnóstico temprano)	0.11	Railey 2009
Verrugas (diagnóstico tardío)	0.16	Railey 2009
Asma (diagnóstico temprano)	0.15	Railey 2009
Asma (diagnóstico tardío)	0.16	Railey 2009
Retraso en el desarrollo (diagnóstico temprano)	0.05	Railey 2009
Retraso en el desarrollo (diagnóstico tardío)	0.18	Railey 2009
Reflujo gastroesofágico (diagnóstico temprano)	0.05	Railey 2009
Reflujo gastroesofágico (diagnóstico tardío)	0.04	Railey 2009

Tabla A12.2. Proporción de sujetos con condiciones a largo plazo (modelo IDCG)		
Parámetro	Valor	Fuente
Aversión oral (diagnóstico temprano)	0.02	Railey 2009
Aversión oral (diagnóstico tardío)	0.04	Railey 2009
Hipertiroidismo (diagnóstico temprano)	0.03	Railey 2009
Hipertiroidismo (diagnóstico tardío)	0.01	Railey 2009
Trastornos convulsivos (diagnóstico temprano)	0.02	Railey 2009
Trastornos convulsivos (diagnóstico tardío)	0.01	Railey 2009
Enfermedad de injerto contra huésped	0.04	Railey 2009
Parálisis cerebral	0.02	Railey 2009
Enfermedad autoinmune	0.02	Railey 2009
TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Nota: Valores iguales a los utilizados en el informe del coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG.		

Tabla A12.3. Utilidades por estado de salud (modelo IDCG)		
Utilidades	Valor	Fuente
Utilidad en el caso de diagnóstico temprano	0.95	Cohorte GOSH (comunicación personal informada en Chilcott et al.)
Utilidad en el caso de diagnóstico tardío	0.82	
GOSH: Great Ormond Street Hospital. Nota: Valores iguales a los utilizados en el informe del coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG.		

Tabla A12.4. Costes unitarios (€ de 2022) (modelo IDCG)

Concepto	Coste unitario (€)	Fuente
Prueba de cribado, por determinación	5 €	Supuesto a partir de varias fuentes (*)
Citometría de flujo	351.69 €	Comunicación personal (**)
Estudio de proliferación linfocitaria	67.28 €	Comunicación personal (**)
Prueba genética (secuenciación masiva de 323 genes)	650 €	Comunicación personal (**)
Coste salarial anual de un técnico de laboratorio	25 494 €	Comunicación personal (**)
Estación de trabajo PCR/Gabinete UV	6000 €	Comunicación personal (**)
Trasplante de médula ósea alogénico	78 320 €	eSalud (media varias CC.AA.) (***)
Día de estancia médica en la unidad de inmunodeficiencias	987 €	eSalud (CMBD 2020) (***)
Cuidados intensivos pediátricos	2527 €	eSalud (media de 2 CC.AA.) (***)
Terapia enzimática sustitutiva (Revcovi®), un vial	7500 €	Comunicación personal (**)
Terapia génica (Strimvelis®)	594 000 €	Shahryari 2019
Gastrostomía percutánea radioscopia	1655 €	eSalud Consejería de Salud (2016) Orden de 8 de noviembre de 2016. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía, nº 218, 14 de noviembre de 2016. (***)
Consulta con especialista en Unidad de Inmunodeficiencias (consulta sucesiva hospital de alta tecnología)	160 €	eSalud Departament de Salut (2013) Ordre SLT/30/2013 de 20 de febrero 2013. Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya nº 6323, 26 febrero 2013. (***)
Servicios especializados de atención a personas con retraso mental	126 €	eSalud Departament de salut (2021). Ordre SLT/25/2020, de 27 de gener. Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya, número 8331 de 29 de enero de 2021. (***)
Discapacidad leve, todos los grupos de edad (coste anual)	2078 €	Estudio propio (ASDEU) (***)
Inmunosupresores ahorradores de esteroides (cápsulas), coste por mg (ciclosporina, tacrolimus y micofenolato de mofetilo)	0.260 € (#)	BotPlus
Antibióticos hasta 5 años de edad, solución oral, coste por 250 mg (amoxicilina + ácido clavulánico)	0.083 €	BotPlus (***)
Antibióticos a partir de 6 años de edad, comprimidos, coste por 250 mg (amoxicilina + ácido clavulánico)	0.062 €	BotPlus (***)
Metilfenidato, coste por mg	0.015 €	BotPlus (***)
Complemento nutricional, coste por kcal	0.012 €	BotPlus

Tabla A12.4. Costes unitarios (€ de 2022) (modelo IDCG)		
Concepto	Coste unitario (€)	Fuente
Inmunoglobulinas, coste por gramo	56.981 €	BotPlus (***)
*En el análisis de sensibilidad determinístico se prueban otros costes habida cuenta de la incertidumbre e importancia de este parámetro. **Programa de cribatge neonatal de metabolopaties congènites a Catalunya ***Valor actualizado con respecto al informe anterior del coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG, bien mediante actualización por IPC o bien por identificación de fuente más reciente. #Error tipográfico en informe previo: donde decía 0,36 tendría que decir 0,26.		

Anexo 13. Resultados detallados del análisis coste-efectividad del cribado neonatal con junto de la AME y la IDCG para distintos horizontes temporales

Tabla A13.1. Resultados del análisis coste-efectividad del cribado neonatal conjunto de AME e IDCG (euros de 2022), para varios horizontes temporales

Horizonte temporal	Con cribado						Sin cribado						Diferencia		RCEI (€/AVAC)
	Coste*			AVAC			Coste			AVAC					
	AME	IDCG	Total	AME	IDCG	Total	AME	IDCG	Total	AME	IDCG	Total	Coste	AVAC	
2 años	39.25 mills.	2.79 mills.	42.05 mills.	27	10	37	41.08 mills.	819 062	41.90 mills.	23	6	29	150 358	9	17 243
5 años	53.73 mills.	2.81 mills.	56.54 mills.	85	25	110	51.81 mills.	831 825	52.64 mills.	48	13	61	3 896 486	48	80 706
60 años	178.27 mills.	3.25 mills.	181.52 mills.	634	148	782	161.29 mills.	1 099 976	162.39 mills.	276	80	356	19 129 048	426	44 927
100 años	192.87 mills.	3.31 mills.	196.18 mills.	699	163	862	174.97 mills.	1 138 120	176.11 mills.	306	88	394	20 077 731	468	42 901

AME: Atrofia muscular espinal; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; IDCG: Inmunodeficiencia combinada grave; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental.

*El coste de la fase de cribado, común a ambas enfermedades, se incluye en el monto del coste de la IDCG.

Anexo 14. Comentarios de revisores del informe y respuesta de autores

REVISOR 1

Sección	Comentarios de revisores/as	Respuestas de autores
Resumen en términos sencillos	En el párrafo se afirma que “los costes no están equilibrados con los beneficios. Este desequilibrio no favorece la implantación del cribado neonatal conjunto de la AME y la IDCG en España”. Sin embargo, esta afirmación categórica resulta inconsistente con otras partes del informe, donde se menciona que diversos estudios concluyen que el cribado sí es un proceso coste-efectivo. Además, es una declaración demasiado absoluta para la realidad del estudio, el cual admite que los resultados se basan en datos no concluyentes y que es necesario realizar más investigaciones al respecto. Por ejemplo, en la discusión (página 105, línea 22), se señala: “En el caso de la AME, aunque con limitaciones, hay evidencias de que el cribado podría ser beneficioso en comparación con no cribar, debido a la identificación y tratamiento temprano en pacientes que desarrollarían AME tipo I a III”. Otros ejemplos que apoyan esta visión se encuentran en las páginas 26, 68, 79, 80 y 83. Por tanto, no es apropiado emitir una afirmación tan concluyente basada en estudios de calidad moderada o baja (página 84). En cambio, un estudio con calidad aceptable sugiere que, a largo plazo, el cribado es coste-efectivo. El párrafo en cuestión aparece al inicio del documento, pero el resto del informe presenta ideas que contradicen esa postura inicial.	Hemos corregido el resumen en términos sencillos para recoger de forma diferenciada los resultados de la revisión del coste-efectividad del cribado de la AME de los resultados del modelo desarrollado para estudiar el coste-efectividad del cribado conjunto de AME e IDCG.
Resumen ejecutivo	Se debería indicar la fuente de la incidencia de AME en España.	No incluimos referencias bibliográficas en el resumen ejecutivo. La referencia para este dato se encuentra en el apartado I.1.2.
Resumen ejecutivo	La PCR cuantitativa no es la única tecnología para el cribado neonatal de estas enfermedades.	Gracias por la puntualización. Al resumir quedó redactado de forma imprecisa. Ahora el texto dice: Actualmente, existe un kit que permite el cribado neonatal conjunto de la AME y de la IDCG. Éste se basa en el uso de la tecnología de PCR cuantitativa...

Resumen ejecutivo	Estos datos están obsoletos, hay otras comunidades que han incluido estas enfermedades en sus programas de cribado neonatal, por ejemplo Aragón, Castilla La Mancha,...	Gracias por la aportación. Hemos incluido en el texto a las nuevas regiones que han incorporado la AME al cribado neonatal.
General	A lo largo de todo el estudio se destaca la gran importancia del tipo de tratamiento utilizado para la AME en relación con los resultados obtenidos. Dependiendo del tratamiento aplicado, los resultados pueden variar significativamente, desde no ser coste-efectivos hasta alcanzar la dominancia. Esta variabilidad en función del tratamiento debería resaltarse de manera más contundente en las conclusiones, ya que es un factor crucial que impacta directamente en la evaluación económica del cribado.	Hemos añadido en las conclusiones la siguiente frase: Los principales factores que afectan a los resultados son el uso y el precio de los medicamentos modificadores de la enfermedad AME.
Métodos	Quizá sería necesario/interesante realizar el estudio de ambas enfermedades simultáneamente y no hacerlo por separado y fusionar después ambos modelos.	Sin duda sería interesante. Por razones de practicidad se procedió de esta manera ya que se disponía para España de un modelo que evaluaba el coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG.
Métodos	Indicar en este párrafo cuál es el comparador elegido.	Hemos añadido la puntualización de que se refiere a no cribar. La frase ahora dice así: ...el comparador elegido para la presente evaluación económica (no cribar), si bien no representa la realidad del todo el territorio nacional, es el que mejor se adapta a la situación actual en la mayor parte de España.
Métodos	La estimación de un técnico a media jornada para el cribado AME/SCID es elevada.	El tiempo dedicado por un técnico de laboratorio (media jornada por laboratorio) es el supuesto asumido en el modelo del cribado neonatal de la IDCG y por eso se ha mantenido. En el análisis de sensibilidad se ha probado a reducir el coste de personal. Este factor no afecta a los resultados de forma notable (Tabla A11.1 en anexo 11).
Métodos	¿Esta estimación de AVAC tomada es adecuada para programas de cribado neonatal y enfermedades raras?	El umbral utilizado para la interpretación de los resultados fue estimado siguiendo metodología robusta a partir de las preferencias de población general española. Ciertamente hay una corriente que considera que para determinadas tecnologías o condiciones de salud tendría que establecerse otro umbral. De igual manera, hay una corriente que considera que el criterio de coste-efectividad no debe ser primordial en todos los casos. Sobre esto incluimos algunos párrafos en la Discusión.
Resultados	El umbral de coste-efectividad de 25000€/AVAC que se indica es del año 2018, quizá haya otras fuentes más actuales, o mejores aproximaciones a la realidad	En este informe de ETS, se ha empleado el umbral estimado de forma empírica más recientemente para

	actual, Hay publicaciones que indican un mejor ajuste con 30000€/AVAC o incluso entre 25000-60000€/AVAC. -Sacristán JA, Oliva J, Campillo-Artero C, Puig-Junoy J, Pinto-Prades JL, Dilla T, Rubio-Terrés C, Ortún V. ¿Qué es una intervención sanitaria eficiente en España en 2020? [What is an efficient health intervention in Spain in 2020?]. Gac Sanit. 2020 Mar-Apr;34(2):189-193. -García-Lorenzo B, Vallejo-Torres L, Trujillo-Martín MM, Perestelo-Pérez L, Valcárcel-Nazco C, Serrano Aguilar P. Evaluación económica busca umbral para apoyar la toma de decisiones [Economic evaluation seeks threshold to support decision-making]. Rev Esp Salud Publica. 2015 Nov-Dec;89(6):537-44.	España con la metodología más robusta (y no solo informado por revisiones de la literatura como indican las referencias mencionadas). No obstante, incluimos en resultados información suficiente como para que el lector, incluidas las autoridades, puedan interpretar los resultados y obtener sus propias conclusiones asumiendo umbrales alternativos.
Métodos	En principio el cribado neonatal de AME no presentará falsos positivos.	Efectivamente el dato utilizado encontrado en la literatura es muy bajo (<0.01%). Puesto que la tecnología evaluada es el cribado, se ha optado por no omitir la posibilidad de que se den falsos positivos. No obstante, este parámetro no afecta a los resultados globales del modelo.
Métodos	También hay un representante para la revisión preliminar del informe de la sociedad SEQCML-DP.	Se ha actualizado todo el párrafo para informar de todas las organizaciones que finalmente han podido participar.
Resultados	Se debería indicar con qué tipo de tratamiento se realiza el estudio.	Se ha añadido esta información en la tabla 8.
Resultados	¿Por qué se dice que el case-mix en Shih <i>et al</i>/ no es comparable con el considerado para España? ¿De dónde sale el case-mix utilizado en el modelo para España? ¿No existen referencias reales? Por otro lado, los porcentajes indicados son bastante similares.	No era nuestra intención decir que el case-mix no es comparable. Decimos que “la correspondencia entre países no puede ser valorada como muy alta, a diferencia del resto de factores”. Esta valoración es subjetiva. Si se observan los valores utilizados por Shih <i>et al</i>. y los utilizados en nuestro modelo, estos son “ligeramente distintos”, suficientemente parecidos para calificar la correspondencia como alta pero no como para calificarla como muy alta, a juicio del evaluador. En cualquier caso, esto no altera las conclusiones del análisis de la transferibilidad ya que el parámetro determinante es el coste, del que desconocemos qué efecto tendría sobre los resultados.
Resultados	Ya existen casos tratados en España con terapia génica. Se pueden recoger esos datos y ser utilizados en este estudio.	En este ejemplo concreto el problema no es tanto la falta de información en España, como la incertidumbre sobre el resultado que se obtendría si se utilizara dicho valor español en el modelo de Shih <i>et al</i> . ya que el rango de valores probado por estos autores no incluye el valor español.

Resultados	Si se consultan los casos existentes en España que han sido tratados esa incertidumbre no existiría y se podría analizar de manera más fiable la transferibilidad.	Ciertamente cuanto más información, más fácilmente es la interpretación de la potencial transferibilidad de una evaluación económica foránea. Sin embargo, la existencia de información nacional no es garantía en sí misma, ya que la transferibilidad y su valoración dependen también de otros factores, como la transparencia, la calidad y los valores utilizados en el modelo foráneo.
General	Puntos importantes a recalcar en conclusiones: - Existen resultados muy distintos dependiendo del tratamiento ofrecido a los pacientes (Pag 106/línea 20) - La estrategia terapéutica y el coste de los tratamientos disponibles, podrían variar los resultados del cribado desde no coste-efectivo hasta dominante. (pag 106/línea 31)	Esto está recogido en el primero punto de las conclusiones del informe. Se ha reescrito para mayor claridad: La evidencia disponible en la literatura científica para el cribado neonatal de la AME muestra una amplia variabilidad de resultados (desde no coste-efectivo hasta dominante) en función de la estrategia de tratamiento considerada y el coste de los tratamientos disponibles. (...)
Conclusiones	Esta frase se debería considerar como conclusión: "el coste-efectividad de un programa de CN de AME depende en gran medida del coste de los tratamientos disponibles"	Hemos añadido la siguiente frase en Conclusiones: Los principales factores que afectan a los resultados son el uso y el precio de los medicamentos modificadores de la enfermedad AME.
Discusión	En cuanto a los parámetros que introducen variabilidad en los resultados para RCEI: incidencia, estados de salud,... existen datos en España que podrían aclarar esta situación.	En estos párrafos nos limitamos a discutir los hallazgos en la revisión sistemática de evaluaciones económicas, todas ellas realizadas fuera de España. Los parámetros mencionados se han tenido en cuenta en el análisis propio realizado para España.
Discusión	Ya hay varios ejemplos en España, niños tratados con estos tratamientos, por lo que se podría conocer de manera más aproximada el coste real de los medicamentos.	Los costes reales, afectados por potenciales descuentos, no son públicos en España. Por este motivo se han utilizado los costes publicados en el momento del acuerdo de precio público. Por este motivo también se han variado los valores de los parámetros de precios en el análisis de sensibilidad.
Discusión	Esta es una observación crucial para este y otros cribados que ha de estar presente en todo momento: "Si únicamente las CCAA con mayor número de nacimientos pueden negociar un buen precio, el precio medio pagado en el conjunto nacional puede ser superior al de la eficiencia". Quizá la aprobación del cribado de estas enfermedades permita al ministerio hacer una negociación de los precios de manera común.	Gracias por la apreciación.

REVISOR 2

Sección	Comentarios de revisores/as	Respuestas de autores
General	Cuando se refiere a la muestra para los programas sugiero especificar que es sangre capilar obtenida del talón de todos los recién nacidos	Cambios realizados, gracias
Introducción	Sugiero el cambio de “versiones” diferentes.... por “tipos” diferentes.....	Cambio realizado, gracias
Introducción	Quedaría más claro si se especifica si la incidencia a nivel internacional es sin cribado o con cribado	En este caso es incidencia sin cribado. Se especifica en la introducción, no en el resumen.
Introducción	La detección de la enfermedad no se realiza mediante la obtención..... Sugiero este cambio: La detección de la enfermedad se realiza mediante un análisis genético cuantitativo del gen SMN1 sobre la muestra de sangre capilar que se obtiene del talón de todos los recién nacidos	Cambio realizado, gracias
Introducción	Sugiero en lugar de “inclinación” poner informa para la toma de decisión sobre el uso de determinadas terapias	Cambio realizado, gracias
Introducción	Sugiero cambio de la palabra “faltante” por: que actúa para la reemplazar la delección del gen SMN1 o su mal funcionamiento	Cambio realizado, gracias
Introducción	Añadir impregnada en papel	Cambio realizado, gracias
Introducción	Tengo dudas acerca de este párrafo que se refiere a la detección incluido en el apartado 1.2.1 Diagnóstico y tratamiento. Si consideran que debe de incluirse, sugiero el cambio recogido anteriormente (página 21, línea 29)	Hemos cambiado el título de los apartados 1.2.1 y 1.2.2. Ahora se llaman: Detección, diagnóstico y tratamiento de la...
Introducción	Propongo que en lugar de (informa sobre la inclinación hacia ciertas terapias) por el uso de ciertas terapias	Cambio realizado, gracias
Introducción	Sugiero la reformulación siguiente: El cribado de AME e IDCG se lleva a cabo sobre la muestra de ADN que se extrae de la sangre de talón impregnadas en papel. Con el ADN extraído se lleva a cabo la PCR cuantitativa (qPCR)	Cambio realizado, gracias
Introducción	Sugiero lo siguiente: Como prueba de segundo nivel sería muy interesante incluir la cuantificación del número de copias del gen SMN2	Cambio realizado, gracias
Métodos	En la frase “proceso tras el diagnóstico” se refiere a diagnóstico o la detección	Hemos modificado la frase que ahora dice: Para la modelización del cribado neonatal de la AME se diseñó un modelo similar al de los estudios previamente publicados, consistente en un árbol de decisión que representa el proceso de cribado y tras el diagnóstico de la enfermedad...

Métodos	Añadir Se recomienda hacer esta prueba siempre antes del alta hospitalaria (en altas precoces) En general, la toma de muestra se debe realizar entre las 24 y las 72 horas de vida, incluido los partos domiciliarios “Objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud. Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal. 22/11/2013. Etapa 1: Toma de muestra Página 4”	Gracias por la corrección y por la referencia bibliográfica. El nuevo texto dice: La toma de muestra se debe realizar entre las 24 y las 72 horas de vida (sea en altas normales, precoces o partos domiciliarios).
Métodos	No todos los laboratorios de cribado neonatal están en el ámbito hospitalario. Pueden estar en salud pública, universidades, etc.	Cambio realizado, gracias
Métodos	La columna donde se recoge los tipos de AME y los tratamientos en las ramas de cribar y no cribar son prácticamente iguales. Entiendo que en la figura 1b sobra el número de copias del SMN2	Siguiendo recomendaciones metodológicas, hemos intentado mantener cierta simetría entre las alternativas comparadas. Sin embargo, es cierto que las decisiones se toman en una rama en función del tipo de AME y en otra rama en función del número de copias. Se ha procedido a corregir ambas figuras para que entre paréntesis aparezca el criterio no determinante pero sí considerado equivalente por simplificación del modelo.
Métodos	Añadir se hará en función del número de copias de SMN2.	Cambio realizado, gracias
Métodos	¿A qué se refiere cuando dice que las pruebas de confirmación posteriores utilizando una PCR en gotas digitales?	Gracias por su aportación. En la nueva versión del informe decimos PCR digital en gotas.
Resultados	Habría que definir “CASO AME” basado en los genes SMN1 y SMN2 y definir claramente (dentro de lo posible) qué variables hay que incluir para informar como prueba de cribado positiva.	Estamos completamente de acuerdo en que la definición de casos en los protocolos es fundamental. Gracias por su comentario.
Resultados	Sugiero modificar el orden de la frase. En el modelo, previamente publicado por los mismos autores sobre el cribado de AME.	Cambio realizado, gracias
Resultados	En la última fila como parámetro pone “frasco”. Sugiero cambiar por vial.	El coste informado en la tabla se corresponde con un frasco de 60 mg de risdiplam en 2 g de polvo para solución oral.
Discusión	Insertar cribado neonatal	Hemos cambiado la frase. Ahora dice: El objetivo principal de este informe era evaluar el coste-efectividad del cribado neonatal conjunto de AME e IDCG, dada la existencia de un kit que permite detectar ambas enfermedades.
Discusión	Insertar la vulnerabilidad	Cambio realizado, gracias

Discusión	Creo que no es: proceso diagnóstico sino proceso de detección.	Hemo realizado cambios. Ahora el texto dice: En segundo lugar, el modelo del cribado de la AME no incluye la historia familiar porque este no parece ser un factor que tenga un alcance relevante en el proceso de detección de la enfermedad.
General	De nuevo mi enhorabuena por el trabajo realizado. ¡Es realmente impresionante! Su enorme complejidad, su capacidad de transmisión y explicación de puntos concretos económicos, que en ocasiones son de difícil comprensión y que han sabido comunicar al menos a personas de laboratorio que no estamos demasiado acostumbrados. Después de 3 lecturas del documento le traslado ALGUNAS CONSIDERACIONES: En relación con el proceso de prevención (prueba de cribado): toma de muestra, recepción en el laboratorio, análisis de los marcadores bioquímicos de cada enfermedad y obtención de resultados debe de realizarse en el plazo de 10 días del neonato. Los RN afectos de AME (en sus tipos más graves) se merecen una muy precoz detección El análisis de copias del gen SMN2 una vez detectado la mutación/perdida del exon 7, en el mismo laboratorio de cribado permitiría acortar el tiempo de detección. Sin embargo, actualmente no es posible predecir con certeza qué pacientes desarrollarán enfermedad grave debido a la falta de correlación completa entre el número de copias de SMN2 y el tipo de AME. La incidencia de IDCG parece que es superior a la obtenida en los últimos años. Si tenemos en cuenta que el precio por neonato no solo ha disminuido, sino que debido a la tecnología actual, por el mismo precio de reactivo podemos detectar ambas enfermedades (IDCG y AME) simultáneamente. Los estudios realizados hasta ahora demuestran para un horizonte temporal de 60 años que el cribado sería menos costoso y más efectivo. Sería importante por parte de las autoridades sanitarias considerar subir el umbral para estas enfermedades raras.	Muchas gracias por estas aportaciones.

La limitación mayor es la falta de datos sobre el efecto de los tratamientos y el coste de los 3 tratamientos. Las pruebas existentes en la actualidad se inclinan hacia el beneficio clínico obtenido con un cribado neonatal precoz y un adecuado tratamiento. Habría que conseguir homogeneizar los programas, establecer parámetros y variables definidos claramente para incorporar a los modelos descritos para poder comparar escenarios diferentes. En definitiva, llevar a cabo estudios controlados más amplios. Estas dos enfermedades, a pesar de su complejidad, tienen tratamiento autorizado en el SNS. Cuanto más precoz sea la detección, mejor será el estado de salud de los casos detectados afectos.	
--	--

REVISOR 3

Sección	Comentarios de revisores/as	Respuestas de autores
General	La AME (atrofia muscular espinal) es un trastorno neurodegenerativo grave causado por mutaciones en el gen <i>SMN1</i>. Cuanto antes se diagnostique la enfermedad, antes se puede iniciar el tratamiento. Tratamientos como nusinersen, la terapia génica y risdiplam han demostrado ser más eficaces cuando se administran en la etapa pre-sintomática o poco después de la aparición de los síntomas, en lugar de meses después de la aparición de éstos, mejorando drásticamente los resultados y la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento pre-sintomático conduce a mejores resultados motores y, en muchos casos, a un desarrollo motor casi normal. Esto constituye un cambio radical en la historia natural de la enfermedad, que resultaba mortal en los primeros años de vida (AME I). En el contexto de medicamentos de alto impacto económico aplicados a una enfermedad que conduce a discapacidades graves en pacientes tratados tardíamente, el cribado neonatal es la mejor opción para optimizar el efecto de	Muchas gracias por estas aportaciones.

	las terapias innovadoras que están cambiando el pronóstico de los pacientes con AME. La intervención temprana puede reducir los costes a largo plazo en el sistema de salud, ya que la AME no tratada conlleva discapacidades graves, estancias hospitalarias prolongadas y costosas intervenciones (escoliosis, soporte ventilatorio). - Prior TW, et al. <i>Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy</i>. <i>Am J Med Genet A</i>. 2010 Jul;152A(7):1608-16. - Glascock J, et al. <i>Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening</i>. <i>J Neuromuscul Dis</i>. 2018;5(2):145-158. - Mercuri E, et al; <i>CHERISH Study Group</i>. <i>Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy</i>. <i>N Engl J Med</i>. 2018 Feb 15;378(7):625-635. -<i>Screening for Spinal Muscular Atrophy: A Summary of the Evidence (13-3-2018)</i>. United States Health and Human Services, Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children (ACHDNC). https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/sma-consumer-summary.pdf -Dangouloff T, Servais L. <i>Clinical Evidence Supporting Early Treatment Of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives</i>. <i>Ther Clin Risk Manag</i>. 2019 Oct 2;15:1153-1161. -Dangouloff T, et al; <i>NBS SMA Study Group</i>. <i>244th ENMC international workshop: Newborn screening in spinal muscular atrophy May 10-12, 2019, Hoofddorp, The Netherlands</i>. <i>Neuromuscul Disord</i>. 2020 Jan;30(1):93-103. -Butterfield RJ. <i>Spinal Muscular Atrophy Treatments, Newborn Screening, and the Creation of a Neurogenetics Urgency</i>. <i>Semin Pediatr Neurol</i>. 2021 Jul;38:100899. -Giess D, et al. <i>An updated systematic review on spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec (at least 24 months), risdiplam (at least 12 months) or combination therapies</i>. <i>Eur J Paediatr Neurol</i>. 2024 Jul;51:84-92.	
General	Todos los expertos clínicos en enfermedades neuromusculares y AME a nivel internacional, europeo y nacional insisten en la urgencia de la implantación del	Gracias por su comentario.

	cribado neonatal universal de AME para tratar lo antes posible a los pacientes y obtener los mejores resultados. <i>-Pitarch Castellano I, et al. Delphi consensus on recommendations for the treatment of spinal muscular atrophy in Spain (RET-AME consensus). Neurologia (Engl Ed). 2022 Apr;37(3):216-228.</i> <i>-Zaidman CM, et al. Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy: Variations in Practice and Early Management of Infants with Spinal Muscular Atrophy in the United States. Int J Neonatal Screen. 2024 Aug 16;10(3):58.</i> <i>-Kirschner J, et al. 2024 update: European consensus statement on gene therapy for spinal muscular atrophy. Eur J Paediatr Neurol. 2024 Jul;51:73-78.</i>	
General	Los países desarrollados están incorporando en los últimos años el cribado neonatal de AME a su política sanitaria. Existen programas de cribado universal en Estados Unidos, Japón, Noruega, Qatar, Taiwan, Canadá (cubre el 72% de recién nacidos) y Australia (cubre el 33% de los recién nacidos) El 64% de recién nacidos de la Unión Europea han sido cribados para AME en el periodo neonatal. Los países con cribado universal son: Irlanda, Alemania, Bélgica, Portugal, Holanda, Croacia, Serbia, Estonia, Lituania, Letonia, Dinamarca, Suecia, Suiza, Eslovaquia y Austria. Existen programa pilotos en España, Francia, Macedonia, Hungría, Rumanía y la República Checa, dentro de la Unión Europea, y también en Reino Unido. <i>Alianza Europea para el cribado neonatal de la AME. Mapa de estado: https://www.sma-screening-alliance.org/map [28-9-2024]</i>	Gracias por la referencia. Hemos añadido información basada en esta fuente en la Introducción: En Europa, múltiples países han incorporado el cribado neonatal de la AME y otros, como Francia, Italia o Reino Unido, cuentan con estudios piloto.
Métodos	Los autores afirman que “el tratamiento no se considerará efectivo si el paciente no experimenta cambios y permanece en su estado de salud inicial...”. Sin embargo, la historia natural de AME indica que las manifestaciones clínicas progresan, incluso en AME III. (Coratti G, et al. <i>Clinical Variability in Spinal Muscular Atrophy Type III. Ann Neurol. 2020 Dec;88(6):1109-1117</i>). De modo, que la estabilización de la enfermedad constituye en sí mismo un avance terapéutico.	Hemos cambiado la redacción de la descripción del modelo para ser más precisos; incluyendo la fuente utilizada. Entre los motivos de discontinuación según farmacovigilancia está la falta de efecto siguiendo los protocolos actuales. Ahora el texto dice: El tratamiento efectivo permitirá mejorar los síntomas del paciente hasta el punto de progresar a mejores estados de salud. Se procederá a suspender el tratamiento y el coste y las probabilidades de progresión se corresponderán con los estimados con anterioridad a la aparición de los nuevos medicamentos en los siguientes casos: a criterio médico por efecto insuficiente, empeoramiento o pérdida de efecto (a partir de datos de farmacovigilancia).

Discusión	En Estados Unidos está implantado el cribado neonatal de AME desde 2018, lo que ha permitido estimar la prevalencia al nacimiento de la enfermedad en torno a 1:14 694 (95% CI, 0.00006-0.00007) según un estudio reciente (<i>Belter L, et al. Newborn Screening and Birth Prevalence for Spinal Muscular Atrophy in the US. JAMA Pediatr. 2024 Sep 1;178(9):946-949</i>). Esta cifra está en consonancia con la incidencia que se maneja a nivel internacional (1:12.500). Sin embargo, los autores han informado de los resultados en base a una supuesta incidencia de AME de 1:60.000 (según datos reales en Cataluña), lo que implicaría que en España la enfermedad es menos frecuente y menos pacientes se beneficiarán de la implantación del cribado. Aún valorando positivamente la aportación de datos de vida de real de Cataluña, la cifra de 1:60.000 puede no reflejar la situación global en España, y que el análisis parta de una infraestimación del número de pacientes candidatos a recibir tratamiento y a los que habrá que identificar lo antes posible.	En este punto de la Discusión estamos hablando de la IDCG, no de AME. Para IDCG suponemos en el informe una incidencia de 1 por 60000 nacidos a partir del programa de cribado neonatal de la IDCG en Cataluña. Por lo tanto, no realizamos ningún cambio.
-----------	---	---

REVISOR 4

Sección	Comentarios de revisores/as	Respuestas de autores
General	Hemos revisado con detenimiento el estudio y, aunque no somos expertos en estudios de coste-efectividad hay varios aspectos de este estudio que nos llaman la atención y con los que no estamos de acuerdo. En primer lugar, llama la atención la diferencia de resultados de RCEI entre los artículos revisados en la revisión sistemática y la estimación realizada en este trabajo para España (Tabla 7 del informe, página 82). En los tres estudios más recientes con respecto a la coste-utilidad del screening se obtienen datos favorables de coste-utilidad del cribado frente al no cribado (referencias del informe 77,79,80). Los otros dos estudios más antiguos recogen datos solo del medicamento más caro de los 3, el Nusinersen y en la rama donde se utiliza la terapia génica, vuelve a salir favorable (referencia 106 del informe). A nuestro parecer, la razón principal por la que los RCEI de este informe son mucho más altos que los publicados en otros países está en que el coste de seguimiento no se ha estratificado por el grado de gravedad (línea 1 a 20 de la	Gracias por sus comentarios y reflexiones. Dos de las referencias sugeridas han sido incorporados en la versión definitiva de este informe de ETS. La evaluación económica italiana (Guetti 2024) cumple con criterios de inclusión y, por tanto, ha sido añadida a la síntesis de la revisión sistemática. Con respecto a la estratificación de los costes de soporte: Las diferencias de resultados entre estudios se deben a diferencias metodológicas que dificultan el poder concluir sobre los motivos que más afectan a los resultados. Los resultados de los estudios italiano, inglés y neerlandés son similares porque se trata del mismo modelo aplicado a distintos contextos, de ahí su homogeneidad en muchos sentidos.

página 60). Este dato, sin embargo, sí se ha sido tenido en cuenta en el estudio belga, neerlandés e inglés y sólo Jalali en su estudio tampoco diferencia el gasto según gravedad.

Un estudio muy reciente, italiano, vuelve a salir favorable con respecto al coste-utilidad del cribado neonatal (1) y de nuevo se han tenido en cuenta las diferencias de coste según gravedad clínica.

Este es de suma importancia, ya que como se observa en el estudio de Weldich (referencia 80 del informe), los gastos de cuidados de los pacientes difieren enormemente según el grado de afectación:

[El revisor incluye una imagen de la tabla 4 del artículo de Weldich et al. Se retira para respetar los derechos de autor]

Los resultados en eficacia del tratamiento en presintomáticos son muchísimo mejores que en los sintomáticos, de forma que casi todos los pacientes tratados en fase presintomática se mantienen en estadio A o B y sin embargo, aquellos tratados tras el diagnóstico clínico, están en su mayoría en estadio C y D. La literatura recogida en este informe apoya esta afirmación.

Como reflexión, la SENEP, al igual que otros expertos en tratamiento de AME que han escrito o realizado estudios, consideramos que el cribado neonatal debería ser universal. La enfermedad es devastadora sin tratamiento y mejora sensiblemente con él. La eficacia de los tratamientos depende directamente del grado de síntomas presentes al inicio del mismo. Lamentablemente, la sintomatología aparece de forma insidiosa habitualmente, produciéndose retrasos en el diagnóstico. Los primeros síntomas de menor movilidad pasan desapercibidos en los neonatos, que son confundidos con niños más tranquilos. Si no es por parte de un profesional muy entrenado, pasan semanas o meses hasta que se derivan a un especialista. El cribado neonatal es perfecto para poder detectar lo antes posible una enfermedad que puede no haber dado aún ningún síntoma perceptible por el observador. Por este motivo, parece obligado que la detección de la AME se incluya en los programas de cribado, lo que es algo que la comunidad científica espera con ansias, llegando a considerar que el cribado neonatal es una emergencia médica, ética e incluso económica (2). Esto último es debido a los costes que genera un paciente sintomático. Estos incluyen costes directos relacionados con las complicaciones a corto o largo plazo (incluyendo, por ejemplo, las hospitalizaciones o las sucesivas cirugías de escoliosis que suelen necesitar estos pacientes), como los costes indirectos, ya que lo más frecuente es que uno de los progenitores deje de trabajar para

Para completar el análisis de sensibilidad hemos probado costes de seguimiento estratificados por tipo de AME: multiplicando por tres el coste medio para los pacientes con AME tipo I y dividiendo por tres el coste medio para los pacientes con AME tipo III, por ejemplo. La RCEI varía de forma imperceptible en unos pocos euros. Cuando extremamos el análisis y suponemos que el coste de soporte es cero en pacientes cribados, los resultados tampoco varían en demasía: RCEI ~ 52 000 €/AVAC, cifra todavía por encima del umbral considerado para la interpretación de resultados.

dedicarse a su hijo. Esta estrategia de cribado neonatal, además, se debe poner en marcha junto con un programa de manejo del paciente identificado que asegure el acceso precoz al tratamiento ya que, si no se inicia precozmente, el paciente iniciará síntomas y la eficacia de los tratamientos será mucho menor. Para todos los profesionales que tenemos experiencia en el seguimiento y tratamiento de estos pacientes, y que hemos visto ya la evolución según la etapa en la que se inicie el tratamiento, no podemos comprender que el cribado no sea universal. Por un motivo ético hacia el propio afectado, cuyos síntomas le harán una persona completamente dependiente cuanto más tarde se inicie el tratamiento. Sabemos que el cribado no garantizará la ausencia de síntomas, pero sí que seguro los hará mucho menores, si se le trata correctamente y pronto. El cambio puede ser tan grande como pasar de necesitar un respirador con ventilación invasiva, a necesitar solo un soporte durante las horas de sueño de forma no invasiva, o no necesitar nada.

Por este motivo consideramos que el cribado neonatal de la atrofia muscular espinal debe instaurarse con urgencia en nuestro país, al igual que ya se ha hecho en la mayoría de los países europeos (3).

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ghetti, G., Mennini, F.S., Marcellusi, A. *et al.* Cost-Effectiveness Analysis of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in Italy. *Clin Drug Investig* **44**, 687–701 (2024).
2. Oskoui M, Dangouloff T, Servais L. Universal Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy. Vol. 178, JAMA Pediatrics. American Medical Association; 2024. p. 520–1.
3. Mapa de situación actual del screening neonatal en Europa. Accesible en: <https://www.sma-screening-alliance.org/map>

REVISOR 5

Sección	Comentarios de revisores/as	Respuestas de autores
General	La evaluación económica de un programa de cribado es un elemento complejo y no es sencillo de realizar. El informe está bien redactado y demuestra uno nivel técnico elevado y un conocimiento de la materia muy importante. Por ello, creemos que puede ser un buen punto de partida, sin embargo, hay una serie de elementos que son claves para un análisis de coste efectividad que no parecen haberse tenido suficientemente en cuenta a la hora de realizar el análisis. En este sentido la principal ventaja de un programa de cribado es identificar casos que sin el programa no se hubiesen diagnosticado. Es evidente que para poder diagnosticar estos casos hay que poner en marcha un programa de cribado con lo que se incurren en costes por parte del sistema nacional de salud. Sin embargo, en la otra parte de la balanza están los beneficios que supone para los pacientes el diagnóstico de la enfermedad, sobre todo en una patología que de no ser tratada precozmente implica un impacto muy elevado para el paciente, su salud, calidad de vida y recursos sanitarios. Por este motivo la mayor limitación del informe es la no inclusión de todos los beneficios asociados a los pacientes diagnosticados frente a estos mismos pacientes en el caso de ser detectados por el cribado. En este sentido, no se tienen en cuenta los costes de las hospitalizaciones, de la ventilación asistida, las gastrostomías y las cirugías de escoliosis de los pacientes no diagnosticados. Por otro lado, al ser una enfermedad con una alta mortalidad y con una esperanza de vida muy reducida en los tipos 0 y 1 resulta clave introducir en el análisis la mortalidad evitada en los pacientes no diagnosticados. Al no existir el cribado muchos niños son diagnosticados cuando el deterioro de la patología es muy elevado y ya no pueden acceder al tratamiento, lo que implica una mortalidad evitable considerable. En la actualidad la sociedad española de neuropediatría está realizando un estudio para poder estimar esta cifra, que podría situarse en un nuestro país por encima del 15%. Esta subestimación de los beneficios sesga el estudio y no permite que sus resultados sean comparables a otros trabajos realizados en nuestro entorno (1-4). En esta línea, el informe pone el foco en el precio del cribado y de los tratamientos de la AME, por lo que, de nuevo, al realizar el cribado y encontrar pacientes susceptibles de tratamientos los costes se incrementan de forma considerable por el alto precio de los tratamientos. Por	Gracias por sus comentarios y reflexiones. No se identificaron estudios que demostraran un menor consumo de recursos en el medio/largo plazo, principalmente porque no ha pasado suficiente tiempo desde la aprobación de las terapias modificadoras de la enfermedad. Por este motivo los costes en el largo plazo se tienen en cuenta de la siguiente manera: Se ha tenido en cuenta en el modelo los costes en el largo plazo en la medida en que el paciente incurre en costes habituales cuando progresa a peores estados y no incurre en estos costes habituales si se mantiene en el estado al que llegó con el tratamiento modificador y sin progresas a peores estados. Este coste habitual o de soporte es el estimado para España en ausencia de tratamientos modificadores, y constituye una clara diferencia entre alternativas en la medida en que con cribado habrá menos pacientes en peores estados de salud o pacientes con más tiempo en mejores estados de salud. Para completar el análisis de sensibilidad hemos probado costes de soporte estratificados por tipo de AME: multiplicando por tres el coste medio para los pacientes con AME tipo I y dividiendo por tres el coste medio para los pacientes con AME tipo III, por ejemplo. La RCEI varía de forma imperceptible en unos pocos euros. Cuando extremamos el análisis y suponemos que el coste de soporte es cero en pacientes cribados, los resultados tampoco varían en demasía: RCEI ~ 52 000 €/AVAC, cifra

ello, el informe señala que los "costes no están equilibrados con los beneficios", lo que se entiende porque no se están teniendo en cuenta ni los beneficios en resultados en salud ni los ahorros a largo plazo derivados de evitar tratamientos médicos intensivos para complicaciones que son inevitables en pacientes no tratados de manera temprana. En este sentido, reincidimos en el comentario anterior. Si no se tienen en cuenta la mortalidad evitada y los años de vida ganados ajustados por calidad de los pacientes que se diagnosticarían frente al cribado versus aquellos que morirán tempranamente por no haberse diagnosticado la enfermedad en la fase asintomática el resultado está lastrando de forma no adecuada a la opción del cribado. Esto explica las diferencias entre los resultados del informe y los recientes trabajos llevados a cabo en otros países. Así, en los trabajos mencionados anteriormente en país como Bélgica o Países Bajos, con costes médicos y de los tratamientos más elevados que en España los ratios que se obtienen son de 5.820 €/QALY en Bélgica (1) cuando sólo se tiene en cuenta la perspectiva del pagador y de dominancia si se estiman los costes indirectos. Del mismo modo en Holanda y Australia los resultados son dominantes para la opción del cribado, al ser menos costosa y tener una considerable ganancia de QALYs (2,4) 1. Dangouloff T, Thokala P, Stevenson MD, Deconinck N, D'Amico A, Daron A, Delstanche S, Servais L, Hiligsmann M. Cost-effectiveness of spinal muscular atrophy newborn screening based on real-world data in Belgium. <i>Neuromuscul Disord</i>. 2024 Jan;34:61-67. doi: 10.1016/j.nmd.2023.11.013. Epub 2023 Dec 2. PMID: 38150893. 2. Velikanova R, van der Schans S, Bischof M, van Olden RW, Postma M, Boersma C. Cost-Effectiveness of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in The Netherlands. <i>Value Health</i>. 2022 Oct;25(10):1696-1704. doi: 10.1016/j.jval.2022.06.010. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35963838. 3. Dangouloff T, Hiligsmann M, Deconinck N, D'Amico A, Seferian AM, Boemer F, Servais L. Financial cost and quality of life of patients with spinal muscular atrophy identified by symptoms or newborn screening. <i>Dev Med Child Neurol</i>. 2023 Jan;65(1):67-77. doi: 10.1111/dmcn.15286. Epub 2022 Jun 8. PMID: 35673937 4. Shih ST, Farrar MA, Wiley V, Chambers G. Newborn screening for spinal muscular atrophy with disease-modifying therapies: a cost-effectiveness analysis. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>. 2021 Dec;92(12):1296-1304. doi: 10.1136/jnnp-2021-326344. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34321343.	todavía por encima del umbral considerado para la interpretación de resultados. Con respecto a la mortalidad: Efectivamente, en nuestro modelo la mortalidad se aplica a partir del segundo ciclo, es decir, a partir del sexto mes. Hemos probado a aplicar tasas de fallecimiento en el primer ciclo en la alternativa 'sin cribado' y se obtienen ratios coste-efectividad superiores. Esto se debe a que la diferencia de costes en relación a la diferencia de tiempo de vida es desfavorable al cribado bajo este supuesto.
---	--

General	Otro de los elementos en los que se debería incidir es la perspectiva del informe. El informe utiliza la perspectiva del pagador sanitario y no cuantifica los beneficios y costes asociados a otros agentes. Es decir, no incluye la perspectiva social. En este sentido, creemos esencial tener en cuenta las pérdidas de productividad asociadas a los padres y el impacto en horas de cuidados informales. Tal como recoge el borrador de real decreto de evaluación de tecnologías sanitarias publicado por el Ministerio de Sanidad, donde se hace referencia a la inclusión del valor social de las tecnologías, así como la guía de evaluación económica realizada por la comisión asesora de la prestación farmacéutica. En todos los estudios internacionales.	La perspectiva social no ha podido ser incorporada en el modelo. No obstante, comentamos esta limitación en la Discusión.
Resumen ejecutivo	Como hemos señalado en los comentarios generales el informe omite factores esenciales como los ahorros a largo plazo derivados de evitar tratamientos médicos intensivos para complicaciones que son inevitables en pacientes no tratados de manera temprana.	Véase respuesta a comentario más arriba.
Resumen ejecutivo	A lo largo del informe se muestra claramente las incertidumbres asociadas a los análisis coste-efectividad realizados en España y en otros países, en los que en función de los supuestos que se realizan o de las asunciones llevadas a cabo los resultados para el cribado pueden pasar de ratios altamente elevados por encima de 350.000 €/QALY a ser dominantes. Estos efectos sugieren que la decisión como bien se señala en el propio informe de “mejorar el conocimiento que se tiene sobre algunos de los aspectos de las enfermedades y sus tratamientos, podría modificar ese balance entre costes y beneficios”. Por tanto, ante tanta incertidumbre un elemento que debe ayudar en la toma de decisiones es el impacto presupuestario. En el informe se señala que el impacto en los 5 años será al menos del 28,5 millones de euros, lo que supone el 0,031% del gasto sanitario público del año 2022 que ascendió a 92.072 millones de euros.	Gracias por contribuir con esta estimación sobre el porcentaje que supone el impacto neto sobre el gasto sanitario anual en España.
Métodos	De nuevo, este es uno de los aspectos esenciales para las conclusiones del informe, ya que no se tienen en cuenta los pacientes que fallecen al no recibir el tratamiento por no diagnosticarse tempranamente al no realizarse el cribado. Por ello, en la figura se omiten estos pacientes en el caso del no cribado.	Efectivamente, en nuestro modelo la mortalidad se aplica a partir del segundo ciclo, es decir, a partir del sexto mes. Hemos probado a aplicar tasas de fallecimiento en el primer ciclo en la alternativa ‘sin cribado’ y se obtienen ratios coste-efectividad superiores. Esto se debe a que la diferencia de costes en relación a la diferencia de tiempo de vida es desfavorable al cribado bajo este supuesto.
Métodos	Desde el punto de vista posibles situaciones de los pacientes, creemos que se ha omitido el estado de ventilación invasiva.	Efectivamente, tal y como se recoge en limitaciones, este estado no ha sido tenido en cuenta. Los pacientes con necesidad de ventilación asistida estarían incluidos en el

		estado más grave consideración, esto es, “no sedestación”.
Métodos	Hay un elemento importante que se debe tener en cuenta al tomar decisiones basados en ensayos clínicos, que es si los datos de práctica clínica difieren o no de los datos de los ensayos clínicos. En este sentido, el dato de mortalidad de los ensayos clínicos no puede reflejar el “mundo real” ya que para ingresar a los ensayos clínicos se requiere de condiciones físicas para cumplir los criterios de inclusión y exclusión, que no representan a la población afectada en su mayoría	En la Discusión recogemos las limitaciones derivadas de utilizar los ensayos como fuente de información.
Métodos	Estos datos obedecen a una realidad clínica muy diferente a la actualidad. En el año del estudio, 2017, no había disponibilidad de tratamientos para la AME por lo que la esperanza de vida para la mayoría de los niños, en particular aquellos con AME tipo 1 (que representan aproximadamente el 60% de los casos), era menor a dos años. Por el contrario, hoy en día este escenario es totalmente diferente, ya que los niños con AME tipo 1 reciben tratamiento motivo por el que el citado estudio no es representativo de la era actual de los tratamientos y no debería usarse para sacar conclusiones sobre el pronóstico actual de los pacientes con AME.	Estamos de acuerdo en que todos los datos utilizados tienen importantes limitaciones. Ante la escasez de evidencia, en el análisis de sensibilidad probamos valores alternativos. En este caso las utilidades no parecen alterar los resultados del análisis coste-efectividad.
Resultados	En la actualidad existen numerosas evidencias de datos en la práctica clínica real por lo que es cierto que la evidencia de los ensayos es limitada.	Gracias por el comentario. En este punto del informe estamos describiendo las fuentes de eficacia de los tratamientos utilizadas en las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática.
Resultados	El coste por caso adicional detectado fue de 481 919 €, mientras que el coste por caso detectado fue de 104 562 €. Esto es normal, ya que en términos incrementales el coste siempre es muy superior al coste medio. Sin embargo, este dato no se puede interpretar porque está medido en unidades naturales y no existen referencias ni comparaciones que se puedan utilizar, ya que por ejemplo en el caso del cribado de sangre oculta en heces, un caso adicional detectado en la sexta prueba daba como resultado la desorbitada cifra de 47.000.000 de dólares por cada cáncer detectado (5). 5. Neuhauser D, Lewicki AM. What do we gain from the sixth stool guaiac? N Engl J Med. 1975 Jul 31;293(5):226-8. doi: 10.1056/NEJM197507312930504. PMID: 1143302.	Gracias por el comentario. Para facilitar la interpretación y que no haya equívocos hemos procedido a redactar de la siguiente manera: El coste incremental por caso adicional detectado fue de 481 919 €, mientras que el coste medio por caso detectado fue de 104 562 €.
Discusión	Aragón también está cribando y Valencia tiene un piloto en curso	Gracias por la aportación. Hemos incluido en el texto a las nuevas regiones que han incorporado la AME al cribado neonatal.

Discusión	Como hemos comentado anteriormente, muchos trabajos muestran que en AME, aunque con limitaciones, hay pruebas de que el cribado podría ser beneficioso en comparación con no cribar debido a la identificación y tratamientos tempranos en pacientes que desarrollarían AME tipo I a tipo 111. La evidencia actual muestra que el cribado es beneficioso	Gracias por el comentario.
Discusión	“En una de las evaluaciones económicas identificadas se consideraba que el 40% de los pacientes con 2 copias presentaban síntomas antes de iniciar el tratamiento, según opinión de expertos (80), por lo que no podían beneficiarse de las ventajas del cribado y tratamiento temprano.” Esto no es cierto. A pesar de presentar algunos síntomas si se benefician del tratamiento 1) no fallecen 2) alcanzan hitos motores que no habrían alcanzado de tratarse con el diagnóstico sintomático. El hecho de que tengan síntomas al iniciar el tratamiento no significa que se diagnosticarían sintomáticamente en ese momento. Los síntomas a los que se refieren las publicaciones pueden ser síntomas menores (hiporreflexia, arreflexia, etc) que no serían motivo de consulta. A pesar de tener síntomas al momento del tratamiento, se inicia el tratamiento mucho antes que el caso de diagnosticarse sintomáticos. En esos niños, la evolución sintomática es muy rápida de pocos días.	En esta frase nos limitamos a relatar un supuesto de un estudio concreto (dos ahora con la inclusión del nuevo estudio italiano). El supuesto no se aleja de la realidad de muchos cribados, donde a pesar del cribado y del diagnóstico temprano, el tratamiento comienza cuando los síntomas de la enfermedad ya se han manifestado. Esto puede ocurrir en AME puesto que los tipos más graves de AME tienen un inicio temprano. No obstante, este supuesto no se ha tenido en cuenta en el modelo desarrollado para España. Nos parecía importante resaltarlo como limitación porque no incluir este supuesto no es una estrategia conservadora desde el punto de vista de la modelización, ya que favorece a la tecnología evaluada, es decir, al cribado. Ya que lo que queríamos resaltar era la diferencia del cribado en términos de tratamiento temprano o no, para aclarar esta idea ahora decimos lo siguiente: ... por lo que no podían beneficiarse de las ventajas del cribado y de los efectos del tratamiento temprano en comparación con el tratamiento tardío.

REVISOR 6

Sección	Comentarios de revisores/as	Respuestas de autores
General	El informe de coste-beneficio del cribado de la AME presenta una limitación significativa al no incluir los costes médicos asociados a los pacientes que no son diagnosticados a través del cribado, tales como cirugías de escoliosis, ventilación asistida, hospitalizaciones frecuentes y gastrostomías. Además, tampoco se han considerado los costes indirectos, como la pérdida de productividad de los cuidadores y el impacto social a largo plazo debido a la discapacidad. Al centrarse únicamente en el precio de los tratamientos y el cribado en sí, el análisis subestima los ahorros potenciales generados por el cribado y el tratamiento presintomático o muy temprano. El informe señala que los "costes no están equilibrados con los beneficios", pero omite factores esenciales como los ahorros a largo plazo derivados de evitar tratamientos médicos intensivos para complicaciones que son inevitables en pacientes no tratados de manera temprana. Este enfoque omite el considerable ahorro a largo plazo que se obtendría al reducir la necesidad de cuidados intensivos, intervenciones quirúrgicas y dispositivos médicos complejos, que son comunes en pacientes que no se tratan de manera temprana. Asimismo, el informe no incluye una evaluación de la ganancia en años de vida ni de la ganancia en calidad de vida, que son fundamentales para medir el impacto real del cribado en la supervivencia y el bienestar de los pacientes. Estos factores son cruciales para valorar no solo los beneficios clínicos, sino también los costes evitados a largo plazo, que pueden representar una reducción significativa en el gasto global de atención médica. Hasta ahora, los resultados de los niños diagnosticados mediante cribado y tratados de manera precoz muestran un desarrollo normal en la mayoría, o un leve retraso motor, lo que evidencia una mejoría significativa en el pronóstico al tratar de forma presintomática o al inicio muy temprano de los síntomas. En pacientes con AME tipo 1, la pérdida de neuronas motoras es un proceso rápido e irreversible, que lleva a una denervación severa en los primeros tres meses y a la pérdida de más del 90% de las unidades motoras a los seis meses. Tanto los ensayos preclínicos en modelos de ratón como los datos clínicos y los datos en la vida real han demostrado la importancia del tratamiento presintomático para frenar la rápida y progresiva degeneración asociada con la AME. Por lo tanto, el momento del diagnóstico y el inicio del tratamiento es	Gracias por sus comentarios y reflexiones. Con respecto a los costes: No se identificaron estudios que demostraran un menor consumo de recursos en el medio/largo plazo, principalmente porque no ha pasado suficiente tiempo desde la aprobación de las terapias modificadoras de la enfermedad. Por este motivo los costes en el largo plazo se tienen en cuenta de la siguiente manera: Se ha tenido en cuenta en el modelo los costes en el largo plazo en la medida en que el paciente incurre en costes habituales cuando progresa a peores estados y no incurre en estos costes habituales si se mantiene en el estado al que llegó con el tratamiento modificador y sin progresas a peores estados. Este coste habitual o de soporte es el estimado para España en ausencia de tratamientos modificadores, y constituye una clara diferencia entre alternativas en la medida en que con cribado habrá menos pacientes en peores estados de salud o pacientes con más tiempo en mejores estados de salud. Con respecto a los años de vida: El informe sí incluye años de vida ganados y años de vida ajustados por calidad, tanto en la revisión de estudios como en el modelo propio. No obstante, hemos ampliado la explicación de los resultados del modelo para que esto se vea más claramente. Ahora en el texto añadimos, en el apartado IV.2.3: Por su parte, el cribado neonatal de las

	crucial no solo para mejorar el pronóstico de los pacientes, sino también para reducir los costes a largo plazo derivados de complicaciones graves de salud que pueden evitarse con ofreciendo la posibilidad de tratarse presintómicamente. En definitiva, el cribado neonatal de la AME no solo previene complicaciones graves y mejora la calidad de vida, sino que también reduce significativamente los costes de atención a largo plazo. Por tanto, la conclusión de este informe, al no tener en cuenta plenamente estos beneficios, subestima el impacto positivo del cribado neonatal de la AME. 1.Dangouloff T, Thokala P, Stevenson MD, Deconinck N, D'Amico A, Daron A, et al. Cost-effectiveness of spinal muscular atrophy newborn screening based on real-world data in Belgium. <i>Neuromuscul Disord.</i> enero de 2024;34:61-7. 2.Ghetti G, Mennini FS, Marcellusi A, Bischof M, Pistillo GM, Pane M. Cost-Effectiveness Analysis of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in Italy. <i>Clin Drug Investig [Internet].</i> 22 de agosto de 2024 [citado 30 de septiembre de 2024]; Disponible en: https://doi.org/10.1007/s40261-024-01386-8 3.Angilletta I, Ferrante R, Giansante R, Lombardi L, Babore A, Dell'Elice A, et al. Spinal Muscular Atrophy: An Evolving Scenario through New Perspectives in Diagnosis and Advances in Therapies. <i>Int J Mol Sci.</i> 3 de octubre de 2023;24(19):14873.	dos enfermedades de forma conjunta implica un incremento total de 130 AVG y 468 AVAC frente a no cribar. Por último, la variable tiempo se tiene en cuenta, entre otros aspectos, en la medida en que el momento del diagnóstico y del inicio del tratamiento difiere entre cribar y no cribar.
General	Resulta difícil comprender los escenarios propuestos cuando no se tienen en cuenta los costos reales de los tratamientos en España, ni tampoco los diferentes modelos de negociación, como el de coste-beneficio. La falta de estos datos genera escenarios que pueden resultar irreales y poco aplicables	No contamos con datos precisos del uso de cada uno de los tratamientos modificadores de la AME en el futuro inmediato (ya que los datos actuales pueden cambiar porque algún tratamiento ha sido introducido recientemente), de ahí que se hayan tenido que presentar varios escenarios posibles. El precio real es confidencial por lo que utilizamos el precio negociado público y luego lo variamos en el análisis de sensibilidad. Lo ideal sería recalcular resultados con los datos que se generen en el futuro.
General	Es inadecuado considerar el número de copias del gen SMN2 como pronosticador absoluto del tipo de AME que se va a desarrollar, ya que intervienen otros factores genéticos modificadores. De hecho, en las mismas referencias bibliográficas utilizadas, como el estudio de Calucho, se puede observar cómo el número de copias del gen SMN2 se distribuye entre los diferentes tipos de AME. Por ejemplo, niños con 3 copias pueden presentar	Un modelo es una simplificación de la realidad. Para recoger toda la casuística hubiera sido quizá deseable aplicar otro tipo de modelo como simulación de eventos discretos, aunque ese tipo de modelo requiere de mucha más información. En ningún momento hemos querido decir que el número de copias sea un predictor del tipo de AME,

	desde un AME tipo 1 hasta un AME tipo 3. Asimismo, se pueden revisar datos del “mundo real” en la publicación española RestriAME, donde se describe la distribución del número de copias por tipo de AME, además del profundo impacto de la enfermedad en la vida de los afectados. 4.Brown SJ, Yáñez-Muñoz RJ, Fuller HR. Gene therapy for spinal muscular atrophy: perspectives on the possibility of optimizing SMN1 delivery to correct all neurological and systemic perturbations. <i>Neural Regen Res.</i> julio de 2025;20(7):2011. 5.Ojala KS, Reedich EJ, DiDonato CJ, Meriney SD. In Search of a Cure: The Development of Therapeutics to Alter the Progression of Spinal Muscular Atrophy. <i>Brain Sci.</i> febrero de 2021;11(2):194. 6.Nishio H, Niba ETE, Saito T, Okamoto K, Takeshima Y, Awano H. Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. <i>Int J Mol Sci.</i> 26 de julio de 2023;24(15):11939. 7.Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. <i>Neuromuscul Disord.</i> marzo de 2018;28(3):208-15. 8.Cattinari MG, de Lemus M, Tizzano E. RegistrAME: the Spanish self-reported patient registry of spinal muscular atrophy. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 19 de febrero de 2024;19(1):76.	pero sí hemos obviado en el modelo aquellos casos menos frecuentes de acuerdo a los estudios disponibles.
Resumen ejecutivo	“neuronas de la médula espinal” especificar de las neuronas motoras inferiores a nivel de la médula espinal.	Cambio realizado, gracias
Resumen ejecutivo	“El número de copias de SMN2 está inversamente asociado con la gravedad de la enfermedad, es decir, un mayor número de copias de SMN2 se asocia con una menor gravedad de la enfermedad”. Sin embargo, es importante señalar que no es un predictor absoluto, ya que existen otros modificadores genéticos que influyen en la evolución de la AME. Por ejemplo, un niño con tres copias de SMN2 puede desarrollar AME tipo 1, tipo 2 o tipo 3. Una mejor forma de expresar esta relación sería: “El número de copias del gen SMN2 está generalmente asociado con la gravedad de la enfermedad; por lo general, un mayor número de copias se correlaciona con una menor gravedad”. 5.Ojala KS, Reedich EJ, DiDonato CJ, Meriney SD. In Search of a Cure: The Development of Therapeutics to Alter the Progression of Spinal Muscular Atrophy. <i>Brain Sci.</i> febrero de 2021;11(2):194.	Gracias. Cambiamos la redacción de acuerdo a la propuesta del revisor.

	6.Nishio H, Niba ETE, Saito T, Okamoto K, Takeshima Y, Awano H. Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. Int J Mol Sci. 26 de julio de 2023;24(15):11939.	
Resumen ejecutivo	“Se cree que la AME es la principal causa genética de mortalidad infantil.” Incorrecto considerarlo una “creencia” La AME es reconocida como la principal causa genética de mortalidad infantil.	Cambiamos la redacción. Ahora la frase dice: Se considera que la AME es la principal causa genética de mortalidad infantil.
Resumen ejecutivo	“presentación sintomática (hipotonía y atrofia muscular progresiva).” La mayoría de los niños presentan una sintomatología más florida al momento del diagnóstico. Sugerencia: Los niños con AME suelen presentar un cuadro clínico amplio al momento del diagnóstico, que abarca hipotonía, atrofia muscular, dificultades respiratorias, retraso o ausencia en el desarrollo motor y pérdida de habilidades motoras, entre otros síntomas. 9.Kim SH, Lee CS, Lee SR, Choi YC, Kim SW, Shin HY, et al. Diagnostic Journey of Korean Patients with Spinal Muscular Atrophy. Yonsei Med J. 2024;65(10):572.	Gracias por la puntualización. Dado que estamos en el resumen ejecutivo hemos procedido a corregir de la siguiente manera: En ausencia de cribado neonatal, la sospecha clínica de AME se basa en la presentación sintomática (hipotonía y atrofia muscular progresiva, entre otros síntomas).
Resumen ejecutivo	“La detección de la enfermedad se realiza mediante la obtención de una muestra de sangre (del talón del bebé)” Incorrecto En pacientes sintomáticos no se hace por muestra del talón Sugerencia: La detección de la enfermedad se realiza mediante la obtención de sangre por venopunción	Gracias por la puntualización. Al resumir quedó redactado de forma imprecisa. Ahora el texto dice: La detección de la enfermedad se realiza mediante un análisis genético cuantitativo del gen SMN1.
Resumen ejecutivo	“Tanto nusinersen (inyectable mediante punción lumbar) como risdiplam (solución oral) actúan para mejorar la producción de la proteína SMN.” Los tres tratamientos, incluyendo la terapia génica tienen como objetivo mejorar la producción de proteína SMN. En la manera que está redactado impresiona que la TG tiene otra forma de actuar. Sugerencia: Tanto nusinersen (administrado mediante punción lumbar) como risdiplam (en solución oral) y la terapia génica tienen como objetivo mejorar la producción de la proteína SMN. Aunque los mecanismos específicos de cada tratamiento pueden variar, todos están dirigidos a aumentar los niveles de esta proteína esencial para la función motora.	La precisión en la redacción se vio alterada a la hora de resumir. Este texto en el resumen queda ahora de la siguiente manera: Tanto nusinersen (inyectable mediante punción lumbar) como risdiplam (solución oral) pueden administrarse por tiempo indefinido siempre que el paciente continúe beneficiándose del tratamiento.
Resumen ejecutivo	“y la posible cuantificación del número de copias del gen <i>SMN2</i> ”. Eliminar, esto no es objetivo del cribado	Hemos cambiado la redacción. Ahora dice: El objetivo de cribado de la AME es la detección de la delección homocigota en el gen SMN1, para la posterior cuantificación del número de copias del gen SMN2.
Introducción	“El número de copias de <i>SMN2</i> está inversamente asociado con la gravedad de la enfermedad, es decir, un mayor número de copias de <i>SMN2</i> se asocia con una menor gravedad de la enfermedad (4, 1 O, 11, 14).” Comentado anteriormente. El número de copias del gen <i>SMN2</i> no es un predictor absoluto,	Corregido tal y como se sugirió más arriba.

	ya que existen otros modificadores genéticos, que influyen en la evolución de la AME. Por ejemplo, un niño con tres copias de <i>SMN2</i> puede desarrollar AME tipo 1, tipo 2 o tipo 3. Una mejor forma de expresar esta relación sería: "El número de copias del gen <i>SMN2</i> está generalmente asociado con la gravedad de la enfermedad; por lo general, un mayor número de copias se correlaciona con una menor gravedad". 5.Ojala KS, Reedich EJ, DiDonato CJ, Meriney SD. In Search of a Cure: The Development of Therapeutics to Alter the Progression of Spinal Muscular Atrophy. <i>Brain Sci.</i> febrero de 2021;11(2):194. 6.Nishio H, Niba ETE, Saito T, Okamoto K, Takeshima Y, Awano H. Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. <i>Int J Mol Sci.</i> 26 de julio de 2023;24(15):11939.	
Introducción	Sugiero revisar la tabla tiene varios errores. Ejemplo: Los AME tipo 3a alcanzan la marcha, solo que la pierden antes que los 3b. Los 3b también pueden perder la marcha. La esperanza de vida se ve afectada también en los tipos 3. 10.Talbot K, Tizzano EF. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. <i>Gene Ther.</i> septiembre de 2017;24(9):529-33. 11.Viscidi E, Juneja M, Wang J, Wang N, Li L, Farwell W, et al. Comparative All-Cause Mortality Among a Large Population of Patients with Spinal Muscular Atrophy Versus Matched Controls. <i>Neurol Ther.</i> 22 de diciembre de 2021;11(1):449-57.	Durante la realización del informe hemos encontrado tablas esquemáticas como esta, todas ellas con puntos comunes y con algunas diferencias, debidas sin duda a la complejidad de la enfermedad AME. Hemos optado por dejar aquí la tabla incluida en el informe de HIQA. Dado que no es posible entrar en detalles en una tabla esquemática, añadimos una nota en el pie de tabla para que quede claro este punto que aquí señalamos y ejemplificamos con uno de los casos aportados por el experto. En el pie de tabla ahora se dice: Nota: Esquema simplificado de la realidad. Ejemplo: Los sujetos con AME tipo IIIa pueden alcanzar la marcha pero la pierden antes que los sujetos con AME tipo IIIb.
Introducción	"La detección de la enfermedad se determina mediante la obtención de una muestra de sangre (del talón del bebé)" Incorrecto En pacientes sintomáticos no se hace por muestra del talón Sugerencia: La detección de la enfermedad se realiza mediante la obtención de sangre por venopunción	Gracias por la puntualización. Ahora la frase dice así: La detección de la enfermedad se determina mediante la obtención de una muestra de sangre para la realización de un análisis genético cuantitativo del gen <i>SMN1</i>.
Introducción	"En el contexto de un diagnóstico establecido de AME basado en la delación de <i>SMN1</i>, la cuantificación del número de copias de <i>SMN2</i> ofrece un valor pronóstico e informa sobre la inclinación hacia ciertas terapias" Incorrecto, el número de copias, es un factor pronóstico pero no el único y a nivel clínico en pacientes sintomáticos prevalece la clínica como factor pronostico, Un importante factor pronóstico vendrá dado por la sintomatología desarrollada antes del inicio del tratamiento. Tampoco orienta el n. de copias del gen <i>SMN2</i>	Gracias por la precisión. El texto ahora dice así: En el contexto de un diagnóstico establecido de AME basado en la deleción de <i>SMN1</i>, la cuantificación del número de copias de <i>SMN2</i> ayuda al pronóstico e informa para la toma de decisión sobre el uso de determinadas terapias.

	el tratamiento en los pacientes sintomáticos. Más allá de las limitaciones de los protocolos de no poder tratar una copia o con terapia génica 4 copias. 6.Nishio H, Niba ETE, Saito T, Okamoto K, Takeshima Y, Awano H. Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. Int J Mol Sci. 26 de julio de 2023;24(15):11939.	
Introducción	En la forma que está redactado impresiona que la terapia génica no actúa aumento la proteína SMN.	En este punto de la redacción se está hablando de los otros dos medicamentos. De la terapia génica se habla a continuación.
Introducción	Está incompleta, en criterios de exclusión falta ventilación permanente, 1 copia del gen SMN2	Hemos añadido este detalle y una nota al pie de tabla donde se dice: Se trata de un resumen de las principales condiciones.
Introducción	“Así como la posibilidad de incluir en el cribado la cuantificación del número de copias del gen SMN2 permitiendo la planificación temprana del tratamiento (4,6)”. No es correcto. Dentro de los objetivos del cribado no está el cuantificar el número de copias SMN2.	El texto ha cambiado ahora dice: El objetivo de cribado de la AME es la detección de la delección homocigota en el gen SMN1, que representa a la mayoría de casos de AME (3,51). Como prueba de segundo nivel sería muy interesante incluir la cuantificación del número de copias del gen SMN2, permitiendo la planificación temprana del tratamiento (4,6).
Introducción	Incluir a Aragón y Castilla la Mancha.	Gracias por la aportación. Hemos incluido en el texto a las nuevas regiones que han incorporado la AME al cribado neonatal.
Métodos	“y a la proporción del número de copias del gen SMN2 dentro de cada subtipo de AME” Es un error. Los niños diagnosticados por cribado se clasifican según el número de copias. El número de copias no es predictor absoluto del subtipo de AME.	Esto obedece a una simplificación de la realidad, algo inevitable en un modelo, y a nuestra intención de representar la misma población en ambas alternativas en comparación. Hemos corregido esta frase diciendo que: Los neonatos con AME y con un resultado positivo en el cribado reciben un diagnóstico temprano y son clasificados por el número de copias del gen SMN2 (y en base a la incidencia de cada tipo de AME y a la proporción del número de copias del gen SMN2 dentro de cada subtipo de AME, por simplificación del modelo).
Métodos	Sugiero revisar los datos del “mundo real” que hemos publicado en Orphanet sobre la distribución del número de copias del gen SMN2 y su relación con el tipo de AME. En España, contamos con pacientes con AME tipo 2 y tipo 3 que presentan 2, 3 y hasta 4 copias del gen SMN2. Estos datos reflejan la variabilidad en la correlación entre el número de copias y el tipo de AME, y	Le agradecemos su puntualización. Un modelo es una simplificación de la realidad. No es posible considerar absolutamente todas las posibilidades, de ahí que tengamos que hacer supuestos donde se recojan los más habituales.

	subrayan la importancia de tener en cuenta otros factores en la evaluación de cada caso. 8.Cattinari MG, de Lemus M, Tizzano E. RegistrAME: the Spanish self-reported patient registry of spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis. 19 de febrero de 2024;19(1):76.	
Métodos	En no cribar faltan los que fallecen por no llegar a tiempo al tratamiento	Efectivamente, en nuestro modelo la mortalidad se aplica a partir del segundo ciclo, es decir, a partir del sexto mes. Hemos probado a aplicar tasas de fallecimiento en el primer ciclo en la alternativa 'sin cribado' y se obtienen ratios coste-efectividad superiores. Esto se debe a que la diferencia de costes en relación a la diferencia de tiempo de vida es desfavorable al cribado bajo este supuesto.
Métodos	“La probabilidad de pasar de un estado a otro dependerá del tipo de AME (de si hay síntomas o no, del tipo de síntomas, y del número de copias), del tratamiento recibido y del curso natural de la enfermedad.” Dos observaciones: No existe evidencia de que un tratamiento sea más eficaz que otro, por lo tanto, el tipo de tratamiento (nusinersen, risdiplam o TG) recibido no es un factor -por el momento- que determine el cambio o no de un estado. Un factor que sí tiene impacto y que se debe incluir en la lista es el momento de iniciar el tratamiento	En este punto de la redacción estamos explicando el modelo. No podemos decir que la probabilidad en nuestro modelo depende del tiempo porque no se ha diseñado el modelo para que sea así. Si incluimos la variable tiempo en la medida en que el momento del diagnóstico y del inicio del tratamiento difiere entre cribar y no cribar. La limitación de la evidencia sobre la efectividad de los tratamientos se recoge en las limitaciones en la Discusión.
Métodos	“salvo en pacientes con AME tipo I ya que su debut es muy temprano.” La redacción orienta a pensar que todos los niños tipo 1 serán sintomáticos con el cribado, o que desarrollarán un AME tipo 1 al ser tratados. No es así. Modificar: salvo algunos niños con 2 copias, que a pesar de desarrollar algunos síntomas previo al inicio del tratamiento se benefician del tratamiento temprano al tener un desarrollo motor mejor del esperado en la historia natural. 12.Schwartz O, Köbel H, Blaschek A, Gläser D, Burggraf S, Röschinger W, et al. Spinal Muscular Atrophy - Is Newborn Screening Too Late for Children with Two SMN2 Copies? J Neuromuscul Dis. 2022;9(3):389-96.	Hemos añadido algunos matices para que sea explícito que esto no es una verdad absoluta, sino un supuesto incorporado en el modelo por la necesidad de simplificar la realidad. Ahora decimos que: ...suponemos que el tratamiento elegido se hará en función del número de copias de SMN2 y no del tipo de AME, puesto que este es desconocido salvo en pacientes con AME tipo I ya que su debut es muy temprano en un número importante de ellos.
Métodos	“estado muerte” ¿no se debería incluir también ventilación invasiva?	Efectivamente, tal y como se recoge en limitaciones, este estado no ha sido tenido en cuenta. Los pacientes con necesidad de ventilación asistida estarían incluidos en el estado más grave consideración, esto es, “no sedestación”.

Métodos	"En pacientes con AME tipo 111 la efectividad del tratamiento se traduce en la ausencia de pérdida de la capacidad de bipedestación." 1) para cualquier paciente, el principal objetivo del tratamiento es la estabilización de los síntomas (protocolo de tratamiento nusinersen-risdiplam) 2) Mantener la capacidad de bipedestación será posible solo en aquellos pacientes con AME tipo 3 que inicien el tratamiento de manera temprana. Es importante destacar que, en la actualidad, aproximadamente el 50% de los pacientes con AME tipo 3 no son ambulantes, lo que subraya la necesidad de un diagnóstico y tratamiento oportunos y más de la mitad de los ambulantes, no tienen marcha independiente fuera del hogar manteniendo un gran impacto de la enfermedad. 8.Cattinari MG, de Lemus M, Tizzano E. RegistrAME: the Spanish self-reported patient registry of spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis. 19 de febrero de 2024;19(1):76. 13.Cattinari M, Hervás D, de Lemus M, Tizzano E. 134P Beyond the "walker" label: functional diversity and disease impact in spinal muscular atrophy patients with walking ability. Neuromuscul Disord. 1 de octubre de 2024;43:104441.32.	Gracias por esta aportación. De nuevo esta frase es un supuesto del modelo. Véase, además, la respuesta al comentario siguiente.
Métodos	"El tratamiento efectivo será aquel que permita al paciente mejorar en sus síntomas hasta el punto de progresar a mejores estados de salud" No se entiende esta frase. Se viene hablando del cribado. La mayoría de los niños diagnosticados por cribado y tratados a tiempo serán asintomáticos. Los que presentan síntomas suelen ser síntomas menores (hiporreflexia, hipotonía), no creo que se estén refiriendo a eso. Si se refieren al tratamiento de pacientes sintomáticos, el principal objetivo, como establece el protocolo de tratamiento es el de estabilizar la clínica y mejorar la calidad de vida. 14.Trollmann R, Johannsen J, Vill K, Köhler C, Hahn A, Illsinger S, et al. Postnatal management of preterm infants with spinal muscular atrophy: experience from German newborn screening. Orphanet J Rare Dis. diciembre de 2024;19(1):1-9.	Hemos cambiado la redacción de la descripción del modelo para ser más precisos; incluyendo la fuente utilizada. Entre los motivos de discontinuación según farmacovigilancia está la falta de efecto siguiendo los protocolos actuales. Ahora el texto dice: El tratamiento efectivo permitirá mejorar los síntomas del paciente hasta el punto de progresar a mejores estados de salud. Se procederá a suspender el tratamiento y el coste y las probabilidades de progresión se corresponderán con los estimados con anterioridad a la aparición de los nuevos medicamentos en los siguientes casos: a criterio médico por efecto insuficiente, empeoramiento o pérdida de efecto (a partir de datos de farmacovigilancia).
Métodos	"El tratamiento no se considerará efectivo si el paciente no experimenta cambios y permanece en su estado de salud inicial,""En todos estos casos se procederá a suspender el tratamiento" en el protocolo actual la estabilización es considerado un objetivo del tratamiento	Véase respuesta a comentario anterior.
Métodos	Los datos de mortalidad obtenidos de los ensayos clínicos no reflejan necesariamente el "mundo real", ya que para participar en estos ensayos es	En la Discusión recogemos las limitaciones derivadas de utilizar los ensayos como fuente de información.

	necesario cumplir con criterios de inclusión y exclusión basados en ciertas condiciones físicas. Estas condiciones no son representativas de la mayoría de la población afectada, lo que limita la generalización de los resultados a toda la comunidad de pacientes con AME.	
Métodos	El estudio de 2017 fue realizado antes de la disponibilidad de tratamientos para la AME, por lo que el pronóstico de vida para la mayoría de los niños, en particular aquellos con AME tipo 1 (que representan aproximadamente el 60% de los casos), era menor a dos años. Este escenario no refleja la realidad actual, donde los niños con AME tipo 1 reciben tratamiento. Sin embargo, incluso con tratamiento, muchos enfrentan complicaciones de salud importantes, como el manejo deficiente de secreciones, infecciones respiratorias recurrentes, y la necesidad de intervenciones médicas como cirugías de escoliosis y cadera, gastrostomías, fisioterapia intensiva, férulas, sillas eléctricas, ventiladores, dispositivos para la tos, entre otros. Por ello, este estudio no es representativo de la era actual de los tratamientos y no debería usarse para sacar conclusiones sobre el pronóstico actual de los pacientes con AME.	Este estudio, como el resto utilizado en el modelo, tiene limitaciones. Ha sido elegido para informar el modelo por ser una fuente española con datos de costes españoles y utilidades obtenidas de población española. Para superar sus potenciales limitaciones, valores alternativos para todos los parámetros fueron probados en el análisis de sensibilidad determinístico. Los resultados de este análisis muestran qué valores afectan a los resultados.
Resultados	Si bien es cierto que la evidencia de los ensayos es limitada, existe en la actualidad bastante evidencia en el mundo real.	Gracias por el comentario. En este punto del informe estamos describiendo las fuentes de eficacia de los tratamientos utilizadas en las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática.
Resultados	El coste por caso adicional detectado fue de 13 481 919 €, mientras que el coste por caso detectado fue de 104 562 €. No entiendo esta frase. ¿Se expresa que el caso adicional detectado se refiere a los niños que si no fuesen detectados por cribado fallecerían?	Para facilitar la interpretación y que no haya equívocos hemos procedido a redactar de la siguiente manera: El coste incremental por caso adicional detectado fue de 481 919 €, mientras que el coste medio por caso detectado fue de 104 562 €.
Resultados	Bibliografía 105, no me impresiona que sean las conclusiones de esta bibliografía.	La frase es correcta. Las RCEI estimadas por Jalali et al son superiores a 200 000 \$ por AVAC. Tras transformarlas a euros, estas ratios son superiores al umbral de 25 000 € por AVAC utilizado en la frase.
Resultados	En el escenario G se asume que los que no pueden ir a terapia génica irían todos a nusinersen. Los que no pueden ir a TG pueden ir a nusinersen o a ridsplan (que es algo que se está viendo además en la práctica clínica) no entiendo porque lo sacan de la ecuación.	Gracias por advertirnos de este error. En este punto de la redacción está descrito el Escenario G de forma incompleta. Procedemos a describirlo tal y como aparecen en los anexos y otras secciones. Ahora el texto dice: En el segundo caso mostrado (escenario G), la combinación de uso de tratamientos más favorable al cribado de la AME se define como aquella en la que el 90% de los sujetos con AME tipo I (sin cribado) o con 2 copias (con cribado)

		reciben OA, y el 10% restante recibe nusinersen o risdiplam a partes iguales; y los sujetos con tipo II o III (sin cribado) o con 3 o 4 copias (con cribado) reciben nusinersen o risdiplam, de nuevo a partes iguales. No obstante, nos gustaría resaltar que dedicar igual cantidad de espacio a todos los escenarios planteados haría muy dificultosa la lectura del informe. Por tanto, se dedica más espacio en el informe a unos pocos escenarios seleccionados.
Discusión	Aragón y Castilla la Mancha también están cribando y Valencia tiene un piloto en curso	Gracias por la aportación. Hemos incluido en el texto a las nuevas regiones que han incorporado la AME al cribado neonatal.
Discusión	“En AME, aunque con limitaciones, hay pruebas de que el cribado podría ser beneficioso en comparación con no cribar debido a la identificación y tratamientos tempranos en pacientes que desarrollarían AME tipo I a tipo 111 (1). Sin embargo, actualmente no es posible predecir con certeza qué pacientes desarrollarán enfermedad grave debido a la falta de correlación completa entre el número de copias de SMN2 y el tipo de AME”. Esta frase es incorrecta todos los pacientes con dos a tres copias no tratados de manera presintomática desarrollarían formas graves de la AME (en España solo se pueden tratar pacientes presintomáticos con 2 y 3 copias). El considerar que un paciente con un AME tipo 3 (el cual representa el 10% de la incidencia), no desarrolla una forma grave de la enfermedad es desconocer el impacto de la enfermedad. Sugiero revisar los datos en vida real de España. 8.Cattinari MG, de Lemus M, Tizzano E. RegistrAME: the Spanish self-reported patient registry of spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis. 19 de febrero de 2024;19(1):76. 15.Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. Orphanet J Rare Dis. 4 de julio de 2017;12:124.	Decíamos en este punto de la discusión que no es posible “predecir con certeza” y que no hay “correlación completa”, pero entendemos que merece la pena añadir la matización indicada por el revisor. Ahora en el texto decimos: Sin embargo, actualmente no es posible predecir con certeza el tipo de AME que desarrollará el paciente debido a la falta de correlación completa entre el número de copias de SMN2 y el tipo de AME.
Discusión	Es importante definir qué se entiende por "enfermedad grave". En el contexto de AME, entre el 80-90% de los niños no alcanzarán la capacidad de caminar (AME tipo 1 y 2), y un porcentaje significativo de aquellos que logran caminar eventualmente perderán esta habilidad. Esta situación es extremadamente	Véase respuesta a anterior comentario.

	grave, comparable a una cuadriplejía resultante de una lesión medular. Las lesiones medulares son consideradas condiciones graves, y la AME tiene un impacto similar o mayor en la calidad de vida y la funcionalidad de los pacientes. La afirmación mencionada no refleja adecuadamente la realidad de los pacientes con AME. Ningún paciente que desarrolla la forma "menos grave" de AME tipo IV—que, por cierto, representa menos del 1% de los casos—tiene dos o tres copias del gen SMN2. Todos los pacientes con dos o tres copias desarrollarán una forma grave de la enfermedad. Por lo tanto, aunque no existe una correlación absoluta entre el número de copias de SMN2 y el tipo de AME debido a la influencia de otros modificadores genéticos, sí es posible predecir con un alto grado de certeza que los pacientes con dos o tres copias del gen SMN2 desarrollarán una forma grave de la enfermedad. Esto es esencial para el pronóstico y la planificación del tratamiento, y debe ser considerado al evaluar a los pacientes con AME. 15.Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. Orphanet J Rare Dis. 4 de julio de 2017;12:124.	
Discusión	“en términos de coste la diferencia incremental también es notable, debido principalmente a que los pacientes diagnosticados gracias al cribado reciben el tratamiento antes y durante más tiempo que cuando no hay cribado” La afirmación es, cuando menos, contundente al reconocer que los pacientes tratados de manera presintomática gracias al cribado vivirán más años: “y durante más tiempo”. En cuanto a los costes, cabe destacar que en el caso de la terapia génica, que es de administración única, el momento de inicio del tratamiento no influye en su frecuencia ni en la cantidad de dosis administradas, por lo que no existe diferencia en los costos entre cribar y no cribar. Respecto a las otras dos terapias, es fundamental considerar la incidencia de los tipos de AME. Aproximadamente el 60% de los casos corresponden a AME tipo 1, que se manifiestan en los primeros seis meses de vida y, en la mayoría de los casos, se diagnostican antes de los cuatro meses. Por lo tanto, la diferencia en el número de dosis entre pacientes cribados y no cribados se reduce a un mínimo: para nusinersen, esta diferencia ni siquiera llegaría a una dosis, ya que la mayoría de los niños no cribados estarían diagnosticados antes de los cuatro	Gracias por estas reflexiones. Precisamente el fundamento de un modelo económico es recoger todas estas variables y tomarlas en cuenta al mismo tiempo para llegar a un resultado sintetizado. Efectivamente, el modelo se sustenta sobre la hipótesis, justificada en la evidencia, de que el tratamiento presintomático prolonga la vida, y la extensión de la vida conlleva un coste. La combinación de costes y efectos se sintetiza en la ratio coste-efectividad incremental. Los resultados para cada escenario (según potenciales combinaciones de medicamentos modificadores de la enfermedad) se recogen en el anexo.

	meses, o, como máximo, a dos dosis en casos de diagnóstico más tardío. En cuanto a los AME tipo 2 que constituyen el 30% de la incidencia, el diagnóstico se realiza generalmente en la mayoría antes de los 18 meses, por lo tendría un impacto para la mayoría de unas 2 a 3 dosis más de tratamiento entre cribar y no cribar. En el caso de risdiplam, el tratamiento diario podría extenderse entre 1 y 5 meses adicionales para pacientes cribados con AME tipo 1. Para AME tipo 2, la diferencia oscilaría para la mayoría entre 8 y 12 meses, o hasta 18 meses en algunos casos. Los tipos 1 y 2 representan el 90% de los casos de AME, lo que nos lleva a concluir que la diferencia en el costo de las dosis entre pacientes cribados y no cribados no es tan significativa como se sugiere para nusinersen o risdiplam, y es inexistente para la terapia génica. En el contexto de una intervención presintomática, esta diferencia se limita a un margen muy estrecho. Esto es solo considerando el costo del tratamiento, sin tener en cuenta el beneficio económico que representa el ahorro en hospitalizaciones, cirugías, terapias, ayudas ortopédicas y otros gastos indirectos asociados. 15.Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. Orphanet J Rare Dis. 4 de julio de 2017;12:124.	
Discusión	“... o bien por el cribado neonatal siempre que su hijo sea portador/enfermo” Incorrecto, el cribado no identifica portadores. Si se refiere a la identificación de presintomáticos tampoco son portadores/enfermos, sugiero sustituir por “portadores de la delección en homocigosis del gen <i>SMN1</i>” o “portadores de la delección en los exones 7 y 8 del gen <i>SMN1</i>”	Corregimos como se sugiere para ser más específicos. El texto ahora dice: La población portadora de la delección en los exones 7 y 8 del gen <i>SMN1</i> sin historia familiar conocida descubrirá su condición, bien porque su hijo desarrolla síntomas de la enfermedad, o bien por el cribado neonatal siempre que su hijo manifieste síntomas de la enfermedad o sea portador de la condición/enfermo.
Discusión	“En tercer lugar, suponemos que todos los recién nacidos con AME son identificados mediante cribado (100% verdaderos positivos) y que el tratamiento es iniciado antes de que aparezcan síntomas en todos los casos” Esta afirmación es incorrecta, no todos los recién nacidos con AME son identificados mediante cribado ya que existen falsos negativos que no son diagnosticados en el cribado debido a presentar una mutación puntual (5 – 10% de los casos)	En este punto de la discusión estamos describiendo una de las limitaciones del modelo, ya que consideramos que todos los casos positivos son verdaderos positivos. En el modelo se tiene en cuenta un porcentaje de falsos positivos a partir de estudios españoles.
Discusión	“No se considera, por tanto, el caso de sujetos que son diagnosticados con cribado y que para cuando reciben tratamiento ya presentan síntomas En una de	En esta frase nos limitamos a relatar un supuesto de un estudio concreto (dos ahora con la inclusión del nuevo

las evaluaciones económicas identificadas se consideraba que el 40% de los pacientes con 2 copias presentaban síntomas antes de iniciar el tratamiento, según opinión de expertos (80), por lo que no podían beneficiarse de las ventajas del cribado y tratamiento temprano. Esta posibilidad no se ha tenido en cuenta". La afirmación es incorrecta; no existe evidencia en la literatura que indique que iniciar el tratamiento lo antes posible no sea beneficioso. Desde los primeros resultados publicados del estudio de nusinersen, se establece claramente que el tratamiento temprano es esencial, ya que el tiempo es fundamental para preservar motoneuronas.

Sobre los niños sintomáticos con dos copias del gen SMN2, hay varios aspectos a considerar:

- **Tiempo de inicio del tratamiento:** Una cosa a considerar al evaluar la literatura, es el tiempo del inicio del tratamiento. Esto puede ser especialmente crítico en estudios piloto (por lo tanto con metodología diferente a la de un cribado ya implementado) o en contextos específicos de países, regiones o incluso hospitales, donde el tiempo de entrega del resultado de cribado y el tiempo para iniciar el tratamiento una vez confirmado el diagnóstico pueden variar. Retrasos en estos tiempos aumentan la posibilidad de que los niños presenten síntomas al momento de recibir el tratamiento. Dependiendo de la publicación, puede alcanzar varios meses de vida e inclusive el año, antes de iniciar el tratamiento. Esto a motivado a hospitales como el Sant Joan de Deu de establecer el protocolo "código AME" para garantizar un tratamiento rápido a los niños diagnosticados por cribado

Desarrollo motor y sintomatología: La mayoría de los niños con dos copias y algún grado de sintomatología, como un chop bajo, suelen experimentar un retraso en la adquisición de hitos motores, como sentarse y caminar, sin embargo, a pesar del retraso, la mayoría lo alcanza. La rápida progresión de la AME tipo 1 implica que los niños pueden pasar de síntomas leves o estar asintomáticos a un deterioro grave en pocos días. El cribado neonatal es fundamental porque permite iniciar el tratamiento mucho antes que con un diagnóstico clínico convencional, incluso si el niño ya presenta síntomas leves.

estudio italiano). El supuesto no se aleja de la realidad de muchos cribados, donde a pesar del cribado y del diagnóstico temprano, el tratamiento comienza cuando los síntomas de la enfermedad ya se han manifestado. Esto puede ocurrir en AME puesto que los tipos más graves de AME tienen un inicio temprano. No obstante, este supuesto no se ha tenido en cuenta en el modelo desarrollado para España. Nos parecía importante resaltarlo como limitación porque no incluir este supuesto no es una estrategia conservadora desde el punto de vista de la modelización, ya que favorece a la tecnología evaluada, es decir, al cribado.

Ya que lo que queríamos resaltar era la diferencia del cribado en términos de tratamiento temprano o no, para aclarar esta idea ahora decimos lo siguiente:
... por lo que no podían beneficiarse de las ventajas del cribado y de los efectos del tratamiento temprano en comparación con el tratamiento tardío.

	Esta intervención temprana facilita que aquellos niños con dos copias del gen SMN2, que puedan presentar síntomas antes de iniciar el tratamiento, logren alcanzar hitos como sentarse y caminar, o ningún compromiso respiratorio. Es decir, hecho de que tengan síntomas al inicio del tratamiento, no es sinónimo de fallo en el tratamiento. Todo lo contrario, algunos niños presentarán un desarrollo normal, otros, un retraso en el desarrollo pero alcanzado los hitos motores y otros, a pesar de desarrollar alguna sintomatología, esta es significativamente menor a la que desarrollarían si no se tratan de manera rápida. 12.Schwartz O, Kölbel H, Blaschek A, Gläser D, Burggraf S, Röschinger W, et al. Spinal Muscular Atrophy - Is Newborn Screening Too Late for Children with Two SMN2 Copies? J Neuromuscul Dis. 2022;9(3):389-96. 16.Zaidman CM, Crockett CD, Wedge E, Tabatabai G, Goedecker N. Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy: Variations in Practice and Early Management of Infants with Spinal Muscular Atrophy in the United States. Int J Neonatal Screen. septiembre de 2024;10(3):58. 17.Aragon-Gawinska K, Mouraux C, Dangouloff T, Servais L. Spinal Muscular Atrophy Treatment in Patients Identified by Newborn Screening—A Systematic Review. Genes. julio de 2023;14(7):1377.	
Discusión	“Tampoco se ha tenido en cuenta el hecho de que habrá pacientes que no puedan recibir ninguno de los tres tratamientos por no cumplir criterios de indicación o por tener algún criterio de exclusión.” Es una afirmación que sobra, presentada de manera incorrecta. La afirmación implica que evitar el cribado sería más barato, ya que algunos pacientes no recibirían tratamiento debido a la progresión avanzada de su sintomatología al momento del diagnóstico, teniendo un desenlace fatal. Se está afirmando de que no tratar es más barato que tratar.	Un modelo es una simplificación de la realidad y, por tanto, conlleva inevitablemente limitaciones. Esta frase recoge una limitación del modelo. Es nuestra obligación recoger todas las limitaciones de relevancia, a favor o en contra de cualquiera de las dos alternativas.
Discusión	El informe omite factores esenciales como los ahorros a largo plazo derivados de evitar tratamientos médicos intensivos para complicaciones como cirugías de escoliosis, ventilación asistida y hospitalizaciones frecuentes, además de todas las ayudas ortopédicas que son inevitables en pacientes no tratados de manera temprana.	No se identificaron estudios que demostraran un menor consumo de recursos en el medio/largo plazo, principalmente porque no ha pasado suficiente tiempo desde la aprobación de las terapias modificadoras de la enfermedad. Por este motivo los costes en el largo plazo se tienen en cuenta de la siguiente manera: Se ha tenido en cuenta en el modelo los costes en el largo plazo en la medida en que el paciente incurre en costes habituales cuando progresa a peores estados y no incurre en estos costes habituales si se mantiene en el estado al

		que llegó con el tratamiento modificador y sin progresas a peores estados. Este coste habitual o de soporte es el estimado para España en ausencia de tratamientos modificadores, y constituye una clara diferencia entre alternativas en la medida en que con cribado habrá menos pacientes en peores estados de salud o pacientes con más tiempo en mejores estados de salud.
Discusión	Esa afirmación es correcta para el tratamiento de los pacientes diagnosticados sintomáticos, que mantienen una alta carga de la enfermedad, Pero esa afirmación no se puede extrapolar a los pacientes diagnosticados por cribado, ya que la mayoría está presentando un desarrollo normal y no están por el momento desarrollando grados de discapacidad que requieran asistencia. Teniendo hasta el momento, la mayoría de ellos un desarrollo dentro de límites normales.	Se ha cambiado la redacción. El texto ahora dice: Finalmente, la perspectiva se ha limitado a la del SNS, principalmente debido a razones comparativas con el modelo de coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG, pero también debido a la falta de información sobre el efecto de los tratamientos sobre las pérdidas de productividad de los cuidadores.
Discusión	Los pacientes con AME tipo III suelen presentar sintomatología a partir de los 18 meses, lo que indica que ya han perdido un número significativo de motoneuronas, una pérdida irreversible incluso con tratamiento. Este tipo de AME representa aproximadamente el 10% de la incidencia total. La mayoría de los casos se manifestará en los primeros años de vida, y no suelen experimentar un largo período asintomático. De hecho, muchos de estos pacientes perderán la capacidad de caminar durante la infancia. El porcentaje de pacientes con AME tipo III que puede permanecer asintomático durante varios años es muy reducido. Es importante destacar que los AME tipo III representan solo el 10% de la incidencia de la AME, y dentro de este grupo, solo una fracción muy pequeña se mantendrá asintomática durante un periodo prolongado.	Gracias por la puntualización. Hemos corregido de la siguiente manera: Por otro lado, podría ser cuestionable el identificar a recién nacidos como portadores de una condición en ausencia de una correlación clara entre el genotipo y el fenotipo, y tratarlos en consecuencia (tal es el caso de tratar durante años, con el riesgo de efectos adversos asociados a los tratamientos, a algunos de aquellos sujetos con 2 o 3 copias que habrían debutado con AME tipo III en un escenario sin cribado). Aunque el número de casos en estas condiciones puede ser bajo y esto puede conllevar problemas éticos, esto escapa al alcance del presente informe.
General	Partiendo de la base de las limitaciones que se han encontrado por la falta de información de los tratamientos a largo plazo y que el informe deja claro que es un problema que se han encontrado en todas las comparaciones de cribar y no cribar con los tratamientos, el informe constata que no existe con todas las fórmulas de coste-efectividad con los parámetros habituales. Entendiendo todo el trabajo que se ha realizado técnicamente con las fórmulas de coste-efectividad y las comparaciones con los distritos tratamientos y la posibilidad también de conocer las copias SMN como dato esencial para los posibles tratamientos. El informe deja esas limitaciones, pero si tenemos en cuenta que	Gracias por sus comentarios. Hemos añadido a la discusión una frase en relación a la equidad en el acceso entre regiones dentro de España: Igualmente corresponde a las autoridades determinar el peso relativo del criterio de coste-efectividad frente a otros como el de eficacia, seguridad o equidad en el acceso.

en las CC.AA donde se está realizando el cribado y en los casos que han sido positivo se han anunciado como un éxito rotundo incluso a través de medios de comunicación en el cambio de la historia natural de la enfermedad. Para los pacientes que sean diagnosticado en otras CC.AA que no exista esta posibilidad del cribado, es una falta de equidad en el sistema cuando en la actualidad esta constatado que los tratamientos cambian la realidad de la enfermedad, que cuando pase más tiempo se podrá tener más datos de los efectos de los tratamientos es obvio.

Como representantes de pacientes, somos consciente del esfuerzo a través de este informe para conocer el Coste- efectividad y de las limitaciones encontradas por la falta de información y del coste elevado tanto de los tratamientos como el coste que supone incorporar el cribado, pero se deben buscar otras soluciones de negociación de precios para que los niños y niñas nacidas en España tengo las mismas oportunidades.

