

# Coste-efectividad del cribado neonatal de la tirosinemia tipo I

## Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias SESCO

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN





# Coste-efectividad del cribado neonatal de la tirosinemia tipo I

## Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias SESCS

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



Vallejo-Torres, L.

Coste-efectividad del cribado neonatal de la tirosinemia tipo I / L. Vallejo-Torres [et al.]. – Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud. – 67 p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

NIPO: 680-15-041-6

1. Cribado neonatal 2. Tirosinemia tipo I 3. Evaluación económica

I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

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.

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio Canario de la Salud

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

Vallejo-Torres L, Castilla I, Dulín-Íñiguez E, Espada M, Rausell D, Valcárcel-Nazco C, Cuéllar-Pompa L, Serrano-Aguilar P. Coste-efectividad del cribado neonatal de la tirosinemia tipo I. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.





# Agradecimientos

Los autores del presente estudio queremos expresar nuestro especial agradecimiento a los responsables de los programas de cribado de Madrid, Valencia y Alicante, y del País Vasco, así como a los contactos del Hospital Universitario de Canarias y del Hospital Universitario de Nuestra Señora de la Candelaria por facilitar datos necesarios para la elaboración de este informe.





# Índice

<b>Siglas y Acrónimos</b>	<b>11</b>
<b>Resumen</b>	<b>13</b>
<b>Summary</b>	<b>15</b>
<b>I. Introducción</b>	<b>17</b>
I.1. Tirosinemia tipo I	20
<b>II. Objetivos</b>	<b>23</b>
<b>III. Metodología</b>	<b>25</b>
III.1. Sujetos de estudio	27
III.2. Revisión de la literatura	27
III.3. Modelo conceptual	27
III.4. Estimación de los parámetros	29
III.4.1. Estimación de las probabilidades	29
III.4.2. Uso de recursos sanitarios y costes unitarios	32
III.4.3. Estimación de la efectividad	38
III.4.4. Pérdidas de productividad	40
III.5. Análisis de sensibilidad probabilístico	40
III.6. Análisis de impacto presupuestario	42
<b>IV. Resultados</b>	<b>43</b>
IV.1. Resultados del análisis determinístico	43
IV.2. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico	44
IV.3. Resultados del análisis de impacto presupuestario	48
<b>V. Discusión</b>	<b>51</b>

<b>VI. Conclusiones</b>	<b>53</b>
<b>VII. Recomendaciones</b>	<b>55</b>
<b>Contribución de los autores y revisores externos</b>	<b>57</b>
<b>Referencias</b>	<b>59</b>
<b>Anexos</b>	<b>65</b>
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	65

# Índice de tablas

Tabla 1. Número de casos detectados en España.....	30
Tabla 2. Especificidad y sensibilidad del cribado con MS/MS para la TH1 .....	31
Tabla 3. Parámetros relacionados con el curso de la enfermedad .....	32
Tabla 4. Salario bruto anual de los diferentes recursos humanos que participan en el programa de cribado .....	34
Tabla 5. Reactivo y RRHH para el análisis de la muestra en el MS/MS.....	34
Tabla 6. Recursos requeridos para la extracción de sangre del test confirmatorio .....	34
Tabla 7. Coste del tratamiento de la tirosinemia tipo I .....	36
Tabla 8. Peso promedio por edad .....	36
Tabla 9. Costes unitarios.....	38
Tabla 10. Calidad de vida en pacientes con tirosinemia tipo I.....	39
Tabla 11. Resultados del caso base.....	43
Tabla 12. Resultados del caso base excluyendo costes de dependencia.....	43
Tabla 13. Resultados del caso base incluyendo costes de productividad.....	44
Tabla 14. Resultados del caso base para diferentes horizontes temporales .....	44
Tabla 15. Resultados del análisis probabilístico.....	45
Tabla 16. Impacto presupuestario.....	49

# Índice de figuras

Figura 1. Esquema del modelo de evaluación económica .....	28
Figura 2. Probabilidades utilizadas en el modelo de tirosinemia tipo I.....	30
Figura 3. Curvas de supervivencia con y sin cribado neonatal .....	39
Figura 4. Plano coste-efectividad incremental .....	46
Figura 5. Curva de aceptabilidad coste-efectividad.....	47
Figura 6. Valor esperado de la información perfecta para una población de 450.000 neonatos.....	47

## Siglas y Acrónimos

AECNE	Asociación Española de Cribado Neonatal
AECOM	Asociación Española para el estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo
AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad
AVG	Años de Vida Ganados
BOC	Boletín Oficial de Canarias
CACE	Curva de Aceptabilidad sobre el Coste-Efectividad
CC. AA.	Comunidades Autónomas
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
CVRS	Calidad de Vida Relacionada con la Salud
DAP	Disponibilidad A Pagar
DE	Desviación Estándar
DUE	Diplomado Universitario en Enfermería
ECM	Errores Congénitos del Metabolismo
IC	Intervalo de Confianza
INE	Instituto Nacional de Estadística
IPC	Índice de Precios de Consumo
LCHADD	Deficiencia de 3-hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga
MCADD	Deficiencia de acil coenzima A deshidrogenasa de cadena media
MSSSI	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
MS/MS	Espectrometría de masas en tandem
NTBC	2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1-3-ciclo- hexanediona
HUC	Hospital Universitario de Canarias
HUNSC	Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria
RCEI	Ratio Coste-Efectividad Incremental
RR. HH.	Recursos Humanos
SAAD	Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia
SNS	Sistema Nacional de Salud
TEL	Técnico Especialista en Laboratorio
TH1	Tirosinemia tipo I
TSE	Titulado Superior Especialista
VEIP	Valor Esperado de la Información Perfecta



# Resumen

## Introducción

La homogeneización de los programas de cribado neonatales ofrecidos en las distintas comunidades autónomas de España es uno de los objetivos que persigue el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Tras la decisión de ampliar a siete las enfermedades incluidas en el programa único de detección precoz ofrecido en la cartera básica común del Sistema Nacional de Salud, se estudia ahora incorporar enfermedades adicionales, incluyendo la tirosinemia tipo I. Varios son los aspectos que se deben considerar en la decisión de incorporar nuevas enfermedades en los programas de cribado neonatales, entre los que se incluye el estudio de la eficiencia del programa, comparando los costes y los resultados en salud de la detección precoz de la enfermedad con la detección a través de la manifestación sintomatológica.

## Objetivo

Determinar la eficiencia, en términos de coste efectividad, de la detección precoz de la tirosinemia tipo I, en el marco del programa de cribado neonatal del SNS, así como su impacto presupuestario.

## Metodología

Se ha desarrollado un modelo de coste-efectividad que compara dos alternativas: implantar el cribado neonatal de la tirosinemia tipo I o realizar la detección clínica de esta enfermedad. El modelo sigue a los neonatos durante toda su vida, reflejando el impacto de los tratamientos preventivos que se puedan instaurar gracias a la detección precoz. La perspectiva del análisis fue la del Sistema Nacional de Salud, teniendo en cuenta los costes directos, expresados en euros de 2013. Se estimaron los costes relativos al programa de cribado incluyendo el coste de las pruebas de cribado, pruebas confirmatorias así como los costes de tratamiento y seguimiento de los afectados detectados precozmente. Estos costes se compararon con los costes de tratamiento de la tirosinemia tipo I no detectada a través de cribado neonatal. A su vez, comparamos los costes con la efectividad del

programa de cribado. La efectividad se midió empleando la medida Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC). Tanto los costes como la efectividad se descontaron al 3%. Se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico mediante simulaciones de Monte Carlo.

## Resultados

Según los resultados de esta evaluación, el programa de cribado de la tirosinemia tipo I es más costoso y más efectivo que la detección clínica. El incremento en los costes medios por niño a largo plazo (es decir, teniendo en cuenta la esperanza de vida de los neonatos) al implantar el cribado es de 1,13 €, y el incremento en los años de vida ajustados por calidad medios de la población es de 0,00003 AVAC, lo que resultaría en un coste incremental por año de AVAC de 40.670 €/AVAC. El análisis de sensibilidad mostró que la probabilidad de que el cribado de la tirosinemia tipo I sea coste-efectivo es del 24% para una disponibilidad a pagar de referencia de 30.000 €/AVAC. En los resultados del análisis del impacto presupuestario, que desglosa los costes incrementales año a año, se observa que el coste inicial por neonato es bastante bajo (0,44 €).

## Conclusiones

Este estudio estima que el coste incremental de la implantación del cribado neonatal de la tirosinemia tipo se situaría en torno a los 40.000 €/AVAC, cifra superior a la disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVAC usada como referencia habitual para este tipo de estudios en España. Para disponibilidades a pagar por encima de 40.000 €/AVAC, la inclusión de la tirosinemia tipo 1 sí se consideraría coste-efectiva. El análisis de impacto presupuestario muestra que el coste adicional por niño es relativamente bajo.



# Summary

## Introduction

The Ministry of Health, Social Services and Equality aims to reduce the inequalities in the newborn screening programmes offered in the different regions in Spain. After the decision to increase to seven the number of conditions included in the early detection programme offered nationally, decisions makers are now considering the inclusion of additional conditions, including tyrosinaemia type 1. Newborn screening programmes have to meet a series of requirements, including providing evidence on the cost-effectiveness of the programme, by comparing the costs and health outcomes of early detection to those related to the clinical diagnosis.

## Objectives

To evaluate the cost-effectiveness of an early detection programme for tyrosinaemia type 1 in the framework of the newborn screening programme in Spain, and to determine the budget impact of its implementation.

## Method

We developed a cost-effectiveness model that compared two options: including tyrosinaemia type 1 to the diseases screened in the national screening programme and to no include this condition in the early detection programme and diagnose the condition by clinical diagnosis. The model takes into account to the life expectancy of the newborns, capturing the impact on the long term of the early detection. The perspective of the analysis was that of the National Health Service in Spain, expressing the costs in 2013 prices. We estimated the cost related to the screening programme including screening tests, confirmation tests, as well as treatment and follow up costs of those detected by the programme. These costs were compared with those related to the clinical diagnosis of the condition. The differences in the costs were then compared with the difference on the effectiveness. Effectiveness was measured using Quality Adjusted Life Year (QALYs). Health outcomes and costs were discounted at a 3% rate. We

undertook a probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation.

## Results

According to the results of this study, newborn screening for tyrosinaemia type 1 is more costly and more effective than clinical detection. For a lifetime horizon, the incremental costs per newborn are 1.13 €, and the incremental QALY gain per newborn is 0.00003, yielding to an incremental cost effectiveness ratio of 40,670 €/QALY. The sensitivity analysis, shows that the probability that newborn screening for tyrosinaemia type 1 is cost-effective is of 24% for a willingness to pay of 30,000 €/QALY. The budget impact analysis shows that the initial additional cost per child of the newborn screening programme of tyrosinaemia type 1 is low, around 0.44 € per newborn.

## Conclusions

This study estimates that the incremental cost of the introduction of neonatal screening for tyrosinaemia type 1 is around 40,000€/QALY, which is above the reference willingness to pay of 30,000 €/QALY commonly used in these types of studies in Spain. For willingness to pay higher than 40,000 €/QALY, the inclusion of tyrosinaemia type 1 in the newborn screening programme would be considered cost-effective. The budget impact analysis shows that the incremental initial cost is relatively low.

# I. Introducción

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) son un grupo numeroso y heterogéneo de enfermedades hereditarias de muy baja frecuencia y base bioquímica que afectan, entre otros procesos, al metabolismo de los aminoácidos, de los ácidos grasos, de los carbohidratos, de los ácidos orgánicos o del metabolismo energético mitocondrial [1]. Los ECM comprometen gravemente tanto la expectativa como la calidad de vida de las personas afectadas. Además, la extraordinaria baja frecuencia de estas entidades ha dificultado el desarrollo y la disponibilidad de procedimientos, tanto diagnósticos como terapéuticos, efectivos. Sin embargo, la morbi-mortalidad asociada a algunas de estas enfermedades endocrino-metabólicas, como la fenilcetonuria o el hipotiroidismo congénito, puede verse reducida cuando se realiza una intervención sanitaria adecuada y en el momento oportuno [2,3].

La Comisión Europea ha llevado a cabo, a lo largo de los diez últimos años, políticas para promover y reforzar las acciones frente a las enfermedades raras o de baja frecuencia [4]. Estas políticas se incorporan progresivamente en España y en el resto de estados miembros, por medio de planes o estrategias específicas [3], en las que se incluye la necesidad de promover programas universales de diagnóstico precoz de los ECM que respeten los principios de equidad y eficiencia.

Durante los últimos años, la situación de la oferta de programas de cribado neonatal en España ha sido heterogénea entre las distintas comunidades autónomas (CC. AA.), tal como han mostrado en sus informes la Asociación Española para el estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM) y la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE) [5]. Un documento de consenso elaborado por expertos en ECM de España también señalaba estas diferencias y proponía, entre otras medidas, la definición de los criterios a utilizar para incorporar nuevas patologías al cribado neonatal; la definición de enfermedades a incluir en el cribado de todas las CC. AA.; y la homogeneización de los programas, revisando los diferentes componentes de los programas conjuntamente, definiendo indicadores de calidad y resultados comunes [2].

Es posible que el carácter descentralizado de la planificación y gestión sanitaria, por un lado, y la ausencia de consenso nacional sobre

los criterios que deberían regir el diseño y ejecución de este tipo de programas, por otro, hayan configurado una oferta de programas de cribado de ECM heterogénea, de la que no siempre se ha valorado su efectividad o eficiencia [6–8].

En diciembre de 2010, la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), aprobó el “Documento Marco sobre cribado poblacional” [9], en el que se establecían criterios que pudieran servir de guía a los sistemas de salud de las CC. AA. para la toma de decisiones estratégicas sobre cribados, así como para establecer los requisitos clave para la implantación de estos programas.

En 2011, la Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública establece que las Administraciones Públicas impulsarán acciones de prevención secundaria, como son los programas de detección precoz de la enfermedad. Estas actuaciones se realizarán en condiciones de igualdad, concretándose este derecho en una oferta única de cribados poblacionales. Establece también que la práctica de pruebas de cribado se realizará conforme a criterios científicos y a los principios de equidad, de pertinencia, de precaución, de evaluación, de transparencia, de integralidad y de seguridad. Entre los programas de cribado, el dirigido al cribado neonatal es uno de los programas preventivo-asistenciales esenciales de salud pública.

Por otra parte, el Consejo Interterritorial en su reunión de 29 de febrero de 2012, acordó la creación de un Grupo de trabajo con el objetivo de revisar la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud (SNS) para identificar y priorizar las prestaciones que es preciso detallar, clarificar y/o concretar con el fin lograr una mayor homogeneidad en su contenido, evitando diferencias entre los usuarios del SNS. Los cribados se contaban entre los temas priorizados, iniciándose el trabajo por el cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas.

Como resultado de ese trabajo, el CISNS aprobó en julio de 2013 las enfermedades que formarían parte del programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas incluido en la cartera común básica del SNS. Las enfermedades acordadas son: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD), deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), aciduria glutárica tipo I (GA-I) y la enfermedad de células falciformes.

EL CISNS también estableció que la incorporación de este programa poblacional de cribado neonatal en la cartera común básica de servicios del SNS debe acompañarse del desarrollo de:

- Un Sistema de Información de cribado neonatal que permita a nivel autonómico y estatal realizar un correcto seguimiento y evaluación de este programa poblacional.
- Un Sistema de gestión de la calidad que permita abordar de manera homogénea en todas las CC. AA. los procesos de cribado, para ello es fundamental la elaboración de protocolos consensuados y su implementación en el SNS.

En este sentido, el 18 de diciembre de 2013 el Consejo Interterritorial del SNS aprobó el documento “Objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del SNS” [10]. En este documento se definen los objetivos de calidad que deben cumplir las etapas del programa y los requisitos necesarios o recomendables para la consecución de estos objetivos.

Los programas de cribado deben reunir una serie de criterios utilizados internacionalmente [11] y que han sido recientemente revisados y actualizados [12]. En España, el “Documento Marco sobre cribado poblacional” resume y adapta estos criterios, destacando, entre otros factores, la necesidad de mostrar evidencia sobre la eficiencia, o el coste-efectividad, del programa, comparando los costes y los beneficios en salud del cribado frente a la detección mediante diagnóstico clínico [9]. Las evaluaciones económicas de los programas de cribado neonatales requieren la identificación y cuantificación de los costes específicos relacionados con el programa, los costes de seguimiento y tratamiento de los niños detectados pre-sintómicamente así como de los costes de tratamiento de los niños que no se detectan precozmente y pueden desarrollar las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La diferencia de estos costes debe a su vez compararse con los beneficios en términos de salud del programa para la población diana en conjunto, es decir, para los recién nacidos. Esta comparación permite considerar si el coste añadido de una intervención sanitaria, como la incorporación de una determinada enfermedad al programa de cribado, está justificado por los beneficios en salud que reporta a la población.

Para continuar aportando información científicamente válida y relevante que pueda guiar el desarrollo y favorecer el establecimiento de una base homogénea para las políticas de cribado neonatal en España,

se ha solicitado el estudio del coste-efectividad de la tirosinemia tipo I (TH1).

## I.1. Tirosinemia tipo I

La tirosinemia tipo I (TH1) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por el déficit de la enzima fumarilacetoacetasa. Los síntomas clínicos son variables e incluyen fallo hepático agudo, cirrosis, carcinoma hepatocelular (CHC), síndrome renal de Fanconi y neuropatía periférica [13].

La TH1 es una enfermedad rara, de la que se calcula una frecuencia no mayor de 1 caso cada 100.000 recién nacidos vivos en la población mundial [14], con algunas excepciones. Los pacientes afectados de TH1 se han clasificado tradicionalmente en una forma aguda, con un rápido deterioro de las funciones hepáticas y renales, y una forma crónica, con disfunción renal, cirrosis y carcinoma hepatocelular [13]. Los primeros síntomas de la enfermedad comenzarían después de los primeros 15 días de vida, y la enfermedad se manifiesta habitualmente en los primeros meses de vida por una insuficiencia hepatocelular, a veces con vómitos, colestasis, hipoglucemia posprandial, una tubulopatía proximal con raquitismo y diarrea con deshidratación.

La tirosinemia tipo I, si no se trata, tiene pronóstico fatal, tanto en su forma aguda como crónica [15]. Tradicionalmente el tratamiento ha consistido en una dieta con restricción de aminoácidos, fenilalanina y tirosina, y en el trasplante hepático. Actualmente existe un tratamiento farmacológico, el NTBC (2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1-3-ciclohexanediona), capaz de prevenir la degradación de la tirosina y la formación de metabolitos tóxicos. La introducción de la NTBC como tratamiento de la TH1 se ha acompañado de un descenso considerable de la tasa de mortalidad. En un estudio internacional sobre pacientes tratados únicamente con dieta restringida se indicó una supervivencia a los dos años del 29% en los pacientes con la forma de presentación muy temprana (< 2 meses) y del 74% entre los de presentación temprana (2-6 meses) [16]. El trasplante hepático mejoró considerablemente el pronóstico de la enfermedad, y la introducción de la NTBC ha reducido la tasa de mortalidad en la infancia al 5% [17]. Además del tratamiento dietético y farmacológico, los pacientes con TH1 deben someterse a controles de la función hepática y renal. En la actualidad, el trasplante hepático ofrece una alternativa a los pacientes críticamente enfermos que no muestran mejoría con el NTBC

(insuficiencia hepática grave aguda o crónica) y a los pacientes que presentan carcinoma hepatocelular [13].

La cuantificación de la tirosina en sangre en papel mediante espectrometría de masas en tandem (MS/MS) ha sido utilizada como medida en programas de cribado neonatal de la tirosinemia tipo I. Sin embargo, este marcador carece de especificidad, debido a que la tirosina puede encontrarse también en otras condiciones fisiológicas (tirosinemia benigna transitoria) o patológicas del recién nacido; y de sensibilidad, ya que los niveles de tirosina pueden ser normales en recién nacidos afectados. Debido a esta escasa sensibilidad y especificidad de la tirosina, en la actualidad se utiliza como marcador primario de la prueba de cribado la cuantificación de succinilacetona en sangre mediante MS/MS [13,18].





## II. Objetivos

El objetivo de este estudio es evaluar el coste-efectividad y el impacto presupuestario de la expansión de un programa de cribado neonatal poblacional que utilice la tecnología de espectrometría de masas en tándem para incluir la tirosinemia tipo I, comparando los resultados en salud y los costes del programa de cribado frente a la detección mediante diagnóstico clínico.



# III. Metodología

La situación que se plantea en este informe es la ampliación del programa de cribado de metabolopatías con MS/MS para incluir la tirosinemia tipo I.

La perspectiva empleada en una evaluación económica delimita la naturaleza de los costes que se incluyen en la evaluación, por ejemplo la perspectiva del sector público, del paciente, o de la empresa privada. Al tratarse este estudio de un informe para el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, la perspectiva del análisis fue la perspectiva conjunta del Sistema Nacional de Salud (SNS) y del Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia (SAAD), es decir, tenemos en cuenta los costes sanitarios y de dependencia que son incurridos por el sector público, aunque presentamos por separado los resultados incluyendo y excluyendo los costes de dependencia. De forma adicional además incluimos los costes relacionados con las posibles pérdidas de productividad de pacientes afectados de esta condición. El horizonte temporal escogido ha sido el de toda la vida estimada del paciente, de manera que pueda calcularse la efectividad a largo plazo del cribado en la población del estudio. Sin embargo, debido a la incertidumbre en el largo plazo, en el análisis de sensibilidad presentamos también los resultados teniendo en cuenta horizontes temporales más cortos, de 10, 20 y 30 años.

Los beneficios para el paciente se midieron utilizando la medida “Años de Vida Ajustados por Calidad” (AVAC). Los AVAC son una medida de salud genérica que combina información sobre la esperanza de vida con la calidad de vida del paciente y es ampliamente recomendada y utilizada en evaluaciones económicas [19]. Al tratarse de una medida de salud genérica (es decir, no específica para una enfermedad concreta) nos permite una comparación transparente y generalizada de la relación de costes y beneficios de diferentes intervenciones y políticas de salud. De manera adicional, presentamos los resultados usando Años de Vida Ganados (AVG) como medida de efectividad. Los costes se midieron en relación al año base de 2013; para aquellos costes reportados en años anteriores se aplicó la tasa incremental del índice de precios de consumo publicada por el Instituto Nacional de Estadística (INE).

La evaluación se basó en un modelo de decisión que sintetiza la información obtenida en la literatura sobre la incidencia de la enfermedad, la eficacia de la prueba de cribado, así como sobre las

consecuencias de la enfermedad cuando ésta es identificada precozmente frente al padecimiento de sus manifestaciones clínicas en términos tanto de costes como de efectos en salud. El modelo toma la forma de un árbol de decisión con dos ramas principales donde comparamos las siguientes estrategias: 1) cribado neonatal de TH1 frente a 2) la estrategia de no cribar y detectar clínicamente por aparición de síntomas. La elección de esta estructura para el modelo se basa en estudios anteriores de análisis de coste-efectividad de programas de cribado neonatal [20,21], así como las limitaciones de información que son requeridas para la realización de otro tipo de modelos tales como los modelos de Markov o de eventos discretos de microsimulación.

La medida de coste-efectividad utilizada para la presentación de los resultados es la razón de coste-efectividad incremental (RCEI). Este ratio se define como la diferencia de los costes medios de cada alternativa dividida por la diferencia de la efectividad media de cada alternativa.

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

Su interpretación nos permite indicar cuál es el coste incremental por unidad de efectividad ganada, en nuestro caso por AVAC. Aunque no existe consenso en España sobre cuál debe ser la disponibilidad a pagar de referencia para un financiador por cada unidad de AVAC ganado, en este trabajo se consideró la recomendación general de emplear 30.000 € por año de vida ajustado por calidad [22]. Es decir, se considera que una estrategia es coste-efectiva si ésta genera años de vida ajustados por calidad a un coste inferior de 30.000 € por unidad.

Los resultados de este informe se presentan según la guía de López-Bastida et al. [23] y las recomendaciones metodológicas estándares, empleando una descripción narrativa acompañada de tablas y gráficos. De acuerdo, a esta guía, los resultados de costes y efectividad se han descontado al 3% en el análisis de coste-efectividad.

Se ha estimado un caso base, utilizando los valores esperados de los parámetros del modelo, y se ha realizado un análisis de sensibilidad probabilístico para cuantificar la incertidumbre en torno a la decisión a tomar. El análisis probabilístico nos permite, además de estimar los intervalos de confianza de la razón de coste-efectividad incremental, calcular las curvas de aceptabilidad sobre el coste-efectividad (CACE). Las CACE nos indican, teniendo en cuenta la incertidumbre sobre los

parámetros utilizados en el modelo, la probabilidad de que una estrategia sea coste-efectiva para diferentes valores de disponibilidad a pagar por AVAC ganado.

### **III.1. Sujetos de estudio**

La población de estudio son todos los neonatos nacidos en España que tienen acceso potencial a un programa de cribado. En el año 2012 el número de recién nacidos en España ascendió a 453.637 según el Instituto Nacional de Estadística (INE).

### **III.2. Revisión de la literatura**

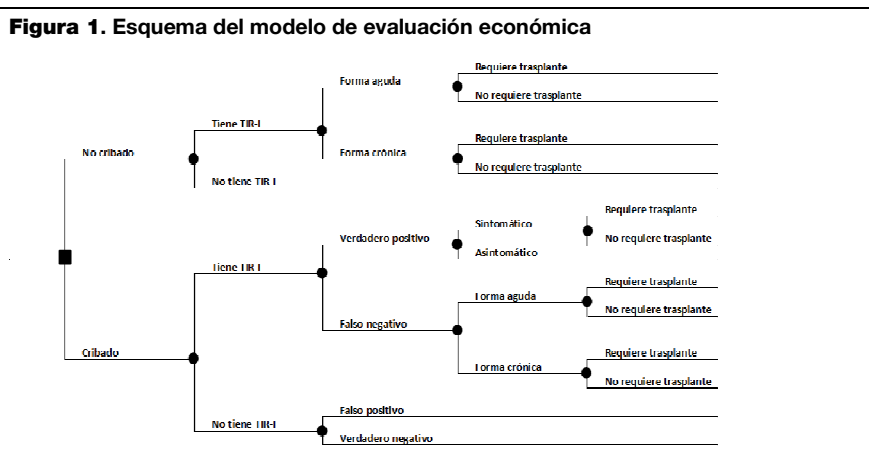
Se realizaron varias búsquedas estructuradas en diferentes recursos documentales con diferentes objetivos. Para tratar de identificar toda la información disponible y relevante sobre la tirosinemia tipo I, se ejecutaron, a través de la plataforma OvidSP [24], estrategias de búsqueda en las bases de datos Medline y Embase. También se realizó una búsqueda en DARE, NHSEED, HTA, a través de la plataforma del Centre for Reviews and Dissemination (CRD) [25], con el objetivo de localizar estudios de costes y evaluaciones económicas que abordaran el cribado neonatal de la TH1. El detalle de las estrategias usadas puede ser consultado en el Anexo 1.

Las búsquedas estructuradas se complementaron con varias búsquedas manuales en las listas de referencias de los documentos resultantes de las estrategias ejecutadas inicialmente. Además, se realizaron varias búsquedas en Internet, a través de Google, con el objetivo de localizar otras fuentes que pudiese aportar datos de interés. Finalmente, se consultó a expertos en la materia para solicitarles datos adicionales.

### **III.3. Modelo conceptual**

El modelo se basa en un árbol decisión que mostramos en la Figura 1. Este tipo de modelos se emplea para el seguimiento de una cohorte determinada por el año base del estudio. Se definen dos ramas principales, la rama inferior ("Cribado") representa la ampliación del programa a la TH1 para todos los neonatos, mientras la rama superior ("No cribado") representa que esta enfermedad no se incorporará al programa de cribado, por lo que su detección continuará realizándose

tras la manifestación de los síntomas clínicos o por la identificación de hermanos afectos.



En la rama “No cribado”, en los niños afectos se consideran las dos formas de la enfermedad: forma aguda y forma crónica. A su vez ambas formas pueden conllevar la necesidad de trasplante hepático. En la rama “Cribado”, los niños detectados precozmente comienzan el tratamiento en el momento del diagnóstico precoz, y por tanto no realizamos la distinción entre la forma aguda y la forma crónica. Existen una serie de estudios que han mostrado las tasas de morbilidad y mortalidad de niños afectos de la TH1 identificados bajo programas de cribado [26–30] y mediante la detección clínica [15,26,27,30–32]. No obstante, en ninguno de estos estudios el objetivo principal era la comparación directa entre niños detectados a través de cribado neonatal y niños detectados clínicamente, por lo que la estimación de los beneficios para este informe se ha realizado de forma indirecta sintetizando la información disponible. La introducción de la NTBC como tratamiento de la TH1 se ha acompañado de un descenso considerable de la tasa de mortalidad y es en la actualidad el tratamiento recomendado. Por tanto para la estimación de las tasas de morbimortalidad nos limitamos a los estudios cuyos individuos son tratados con NTBC tras el diagnóstico de la TH1.

La prueba de cribado, para la que se ha asumido una cobertura del 100% de los neonatos, puede tener un resultado positivo o negativo. En caso de positividad del resultado de cribado, se repite el análisis sobre la misma muestra en el MS/MS y se localiza al recién nacido para que

acuda a la Unidad Clínica de Seguimiento, donde se extraerán muestras de sangre y orina para realizar las pruebas diagnósticas confirmatorias en el centro de referencia. El resultado de esta prueba puede confirmar que el neonato padece la enfermedad cribada (verdadero positivo). En el caso en que la prueba confirmatoria sea negativa (falso positivo), se habrá descartado que el neonato padezca la enfermedad, por lo que podrá desarrollar una vida normal, tras informar a la familia. Aunque la mayoría de resultados negativos del cribado corresponden a neonatos que no padecen la enfermedad (verdadero negativo), es posible la aparición de falsos negativos. Estos pacientes falsos negativos son tratados en nuestro modelo, a efectos del curso de la enfermedad, de idéntica manera que los pacientes no cribados.

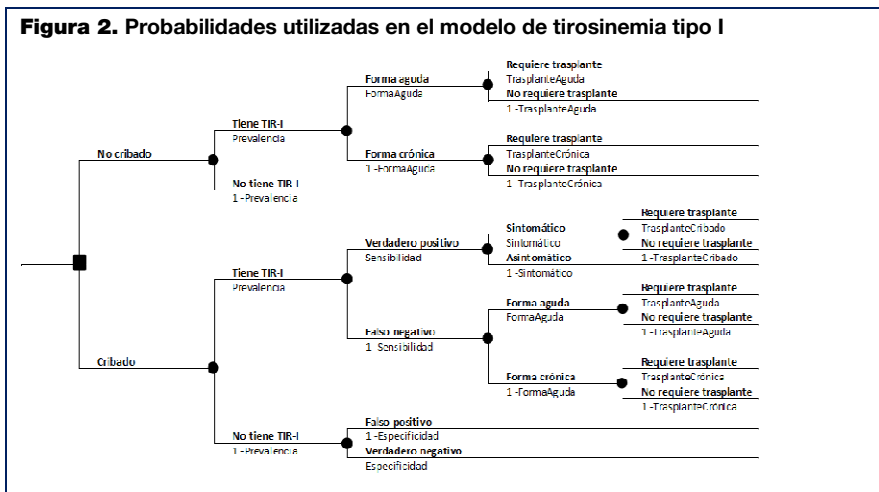
### **III.4. Estimación de los parámetros**

En cualquier modelo de evaluación económica, es necesario definir los parámetros que representan el coste y la efectividad de las alternativas comparadas.

#### **III.4.1. Estimación de las probabilidades**

La estimación de las probabilidades para este modelo se ha realizado fundamentalmente a partir de la literatura especializada. Debido a la escasez de estimaciones de calidad, se han combinado datos de ensayos clínicos, estudios observacionales y evaluaciones económicas con la opinión de expertos. En la Figura 2 se muestran las diferentes probabilidades utilizadas en el árbol de decisión.

**Figura 2. Probabilidades utilizadas en el modelo de tirosinemia tipo I**



### III.4.1.1. Prevalencia al nacimiento y probabilidades relacionadas con el programa de cribado.

Aunque en ocasiones, por conveniencia, se habla de “incidencia” de este tipo de enfermedades, el cálculo de una incidencia real en sentido estricto no es viable, al existir muchos casos perdidos por aborto espontáneo que no es posible contabilizar. En su lugar, para contabilizar los nuevos casos de estas enfermedades se emplea la “prevalencia al nacimiento”, correspondiente al número de casos que presentan la condición de entre los neonatos vivos durante un determinado periodo de tiempo [33].

En España, el mayor registro de casos detectados es el que recoge la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE) [34]. La Tabla 1 presenta un extracto de este registro con los casos detectados entre 2001 y 2012, y la prevalencia estimada en base a estos datos.

**Tabla 1. Número de casos detectados en España**

	Casos detectados *			Prevalencia al nacimiento (1:N)
TH1	5			1: 206.717
Parámetro	Valor	Error estándar	Distribución de probabilidad	Fuente
Prevalencia	0.000048	0.000022	Beta	[34]

\* Casos detectados sobre 1.033.587 neonatos.



La tasa de verdaderos positivos y falsos negativos se deriva de la sensibilidad y especificidad de las pruebas de cribado tras la realización de la segunda prueba de cribado mediante un meta-análisis, a partir de distintos estudios internacionales, tal como se muestra en la Tabla 2. Debido a que actualmente el marcador recomendado es la succinilacetona, nos centramos en estudios que utilizaron la cuantificación de succinilacetona mediante MS/MS. Como ejemplo, en el caso de España antes de la implementación de la cuantificación de succinilacetona como indicador del programa de cribado en la Comunidad de Galicia no se detectó un caso (falso negativo) en base a la evaluación única de la tirosina que debutó al mes de vida y falleció debido a un fallo hepático agudo. Este caso no se ha tenido en cuenta en la estimación de la sensibilidad de la prueba de cribado al no usarse la cuantificación de succinilacetona.

**Tabla 2. Especificidad y sensibilidad del cribado con MS/MS para la TH1**

Probabilidad	Valor	Error Estándar	Distribución de probabilidad	Fuente
Especificidad del cribado	0,999961	0,000005	Beta	[35-39]
Sensibilidad del cribado	1,00000	-	-	[35,39,40]

### III.4.1.2. Probabilidades relacionadas con el curso de la enfermedad

Las probabilidades que describen el curso de la enfermedad son diferentes si el paciente ha sido diagnosticado precozmente mediante cribado neonatal (verdadero positivo), que si el diagnóstico se realiza clínicamente tras la manifestación de síntomas (tanto los no cribados como los falsos negativos).

Las probabilidades se basan en la literatura internacional y se muestran en la Tabla 3, que corresponden al meta-análisis, utilizando modelos de efectos fijos, de los valores reportados en los estudios que aportaron datos sobre cada parámetro. Entre los casos de TH1 detectados clínicamente, estimamos un 89% de casos de forma aguda utilizando la definición de debut de síntomas clínicos antes de los 24 meses de vida [26,32].

**Tabla 3. Parámetros relacionados con el curso de la enfermedad**

Parámetro	No cribado			Cribado			Distrib probab
	Valor	Error estándar	Fuente	Valor	Error estándar	Fuente	Beta
Forma crónica	0,885714	0,0380272	[26,32]	NA	NA	NA	Beta
Sintomático	NA	NA	NA	0,026316	0,025967	[25, GAL]	Beta
Trasplante (forma aguda)	0,019802	0,0138628	[17]	0,0	-	[26,28]	Beta
Trasplante (forma crónica)	0,151786	0,0339046	[17,26,32]	0,0	-	[26,28]	Beta

Notas: GAL = Información del programa de cribado de la Comunidad de Galicia; Distrib. probab = Distribución de probabilidad

En el caso de los niños detectados bajo un programa de cribado, como adelantamos previamente, no realizamos la distinción entre casos agudos y crónicos ya que la detección se realizaría en la mayoría de los casos de forma asintomática antes de la aparición de manifestaciones clínicas. En estos casos estimamos la probabilidad de sufrir síntomas clínicos tempranos que conlleven un ingreso hospitalario a pesar de la detección y tratamiento precoz. Por último estimamos la probabilidad de requerir un trasplante hepático tanto en pacientes afectados de la forma aguda, como de los afectados de la forma severa y en los niños cribados. En la actualidad la manifestación temprana de síntomas en la forma aguda facilita el comienzo de tratamiento dietético y con NTBC que podría reducir, o al menos retrasar, la necesidad de trasplante, por tanto, los trasplante son más comunes en la forma crónica. En la evidencia publicada hasta la actualidad que incluye cohortes de niños detectados a través de programas de cribado no se ha encontrado ningún caso que haya requerido trasplante hepático cuando la detección se realizó a través de cribado neonatal y el comienzo del tratamiento fue anterior a los 30 días [26,28]. Asumimos en el caso base de esta evaluación que, cuando se requiere, el trasplante se realiza los dos años de edad del paciente, variando este parámetro en el análisis de sensibilidad entre los 2 y los 15 años.

### III.4.2. Uso de recursos sanitarios y costes unitarios

#### III.4.2.1. Costes del programa de cribado y pruebas diagnósticas

La prueba de cribado consiste en la determinación de succinilacetona en sangre impregnada en papel de filtro. En caso de positividad del resultado de cribado, generalmente se repite el análisis en la misma muestra de sangre

Consideramos únicamente los costes adicionales de añadir esta enfermedad al programa de cribado utilizando la técnica de MS/MS. Además, al tratarse de una prueba que ya se hace de forma rutinaria para la detección precoz de otros ECM, no se consideran los costes derivados de la obtención de la muestra de sangre seca mediante la prueba del talón, salvo en el caso de repeticiones debido a resultados positivos de la prueba.

La prueba de cribado de la TH1 requiere del uso de un reactivo adicional. Para estimar el coste de la prueba de cribado se ha realizado una consulta a los responsables de los programas de cribado de la Comunidad de Madrid y de Valencia y Alicante, que facilitaron el coste del reactivo. En Madrid se trata de un kit adicional al de MS/MS, cuyo coste por muestra es de 0,44€. Responsables del programa de cribado de Valencia y Alicante nos indicaron un coste por reactivo extra necesario para el cribado de la TH1 de 0,5€. Utilizamos por tanto el coste medio de ambas estimaciones, es decir, 0,47€. Debe tenerse en cuenta que el coste del kit y/o reactivo incluye adquisición, mantenimiento y amortización del equipo.

Consideramos también el coste de recursos humanos teniendo en cuenta el tiempo extra diario de un Titulado Superior Especialista en Bioquímica Clínica o Análisis Clínicos (TSE) para el análisis de las pruebas de la TH1. Basándonos en estimaciones de expertos en comunidades donde se analizan alrededor un total de 350 muestras diarias, estimamos entre 15 y 30 minutos diarios adicionales (22,5 minutos de media). Los salarios brutos anuales del personal que participa en el programa de cribado son los que se listan en la Tabla 4, y corresponden a la estimación hecha por la Comunidad de Madrid. El coste unitario del recurso se calcula como el coste correspondiente a un minuto de trabajo, partiendo de su salario bruto, y asumiendo una jornada laboral de 7,5 horas/días y 250 días laborables/año. Por ejemplo, el coste unitario de un TSE sería  $41.000/250/7,5/60 = 0,36 \text{ € / minuto de trabajo}$ . Por tanto el coste promedio adicional por el tiempo empleado por un TSE en el cribado de la TH1 se estima en  $(22,5 \text{ minutos}/350 \text{ muestras}) * 0,36 \text{ €} = 0,023 \text{ €}$ .

**Tabla 4. Salario bruto anual de los diferentes recursos humanos que participan en el programa de cribado**

Tipo de recurso	Salario bruto anual	Coste por minuto
Técnico especialista en laboratorio (TEL)	25.200 €	0,22 €
Titulado superior especialista en Bioquímica Clínica o Análisis Clínicos (TSE)	41.000 €	0,36 €

Fuente: Programa de cribado de la comunidad de Madrid

En los casos que dan positivo en el cribado, se repite el análisis de la muestra, por lo que se gasta un nuevo reactivo específico en el MS/MS, además del reactivo para el TH1, y se requiere un tiempo adicional tanto para que el TEL prepare la muestra como para que el TSE estudie los resultados. La Tabla 5 presenta los costes de los materiales empleados basado en el promedio de los datos proporcionados por los responsables de los programas de cribado de Madrid, Valencia y País Vasco, así como el tiempo promedio diario en el análisis de 350 muestras diarias.

**Tabla 5. Reactivo y RRHH para el análisis de la muestra en el MS/MS**

Material	Unidades	Por muestra
Reactivo específico para MS/MS	1	4,86 €
Tiempo TEL	840 minutos diarios	2,4 minutos
Tiempo TSE	30 minutos diarios	0,086 minutos

Fuente: Programa de cribado de metabolopatías de la comunidad de Madrid, Valencia y País Vasco

El coste de la extracción de sangre y orina para las pruebas confirmatorias incorpora el coste del tiempo requerido por el Diplomado Universitario en Enfermería (DUE) para realizarlas junto con el coste de los materiales utilizados. El detalle de estos costes se muestra en la Tabla 6.

**Tabla 6. Recursos requeridos para la extracción de sangre y orina**

Material	Valor	Fuente	
Material para toma de muestra de sangre (tubo de suero, tubo de PCR, palomilla)	0,83 €	HUC	
Material para toma de muestra de orina (bolsa cerrada, gasa estéril, guantes, frasco)	0,39 €	HUC	
Tarea	Tiempo medio (minutos)	Coste	Fuente

<b>Tabla 6. Recursos requeridos para la extracción de sangre y orina</b>			
Tiempo para la extracción de sangre para la prueba confirmatoria	8,5	1,87 €	HUC
Tiempo para la extracción de orina para la prueba confirmatoria	25	5,5 €	HUC
HUC: Hospital Universitario de Canarias			

El diagnóstico definitivo de la enfermedad se basa en la cuantificación de la succinilacetona en orina, con un coste de 220 € por determinación (datos proporcionados por la Comunidad de Valencia), que se realiza tanto a los detectados a través de cribado como a los identificados clínicamente. El valor de este coste está relacionado con la realización de la prueba en un laboratorio externo, por tanto podría ser inferior en el caso de que el propio centro de cribado posea la tecnología necesaria para realizar la prueba. Sin embargo, al variar el coste de la prueba confirmatoria en el análisis de sensibilidad encontramos que los resultados de este estudio son robustos a cambios en el coste de la prueba confirmatoria, al ser incluido en ambas ramas del modelo. A este coste de la prueba diagnóstica le sumamos el coste de una primera visita con el médico especialista (ver Tabla 9 para coste unitario).

#### III.4.2.2. Costes relacionados con el tratamiento y seguimiento de la enfermedad

Para el tratamiento dietético y farmacológico de la enfermedad, se consultó la guía de Pérez-Cerdá et al. [13]. El objetivo del tratamiento dietético es mantener los niveles plasmáticos de tirosina entre 200-400  $\mu\text{mol/L}$  y de fenilalanina entre 30-70  $\mu\text{mol/L}$ , para lo que se requiere una dieta baja en ambos aminoácidos. Se recomienda la obtención del resto de aporte proteico a través de preparados exentos de fenilalanina y tirosina bien sea en fórmulas hidrolizadas o suplementos proteicos con la siguiente dosis: 3 g/kg/día (0-2 años), 2,5 g/kg/día (2-6 años), 2 g/kg/día (6-10 años) y 1,5 g/kg/día (10-14 años). Estimamos el coste de estos preparados según los precios de la gama TYROS proporcionados por el Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria (Tabla 7).

La dosis del tratamiento médico con NTBC es de 1 mg/kg/día, que se puede modificar en función de la respuesta del paciente entre 0,5 y 1,5. Este medicamento es distribuido por Swedish Orphan Biovitrum S.L. bajo el nombre de Orfadin, en forma de cápsulas de 2, 5 y 10 mg. Su coste se presenta en la Tabla 7. Asumimos que este tratamiento se mantiene durante la vida del paciente.

<b>Tabla 7. Coste del tratamiento de la tirosinemia tipo I</b>			
<b>Dietético</b>	<b>Contenido</b>	<b>Mg/Unidad</b>	<b>Coste</b>
Preparado hasta 3 años (TYROS 1)	450 g	167	101,82 €
Preparado >3 años (TYROS 2)	450 g	167	132,31 €
<b>Farmacológico</b>			
Nitisonone (Orfadin 2mg)*	60 unidades	2	774,60 €
Nitisonone (Orfadin 10mg)*	60 unidades	10	2.831,93 €

Fuente: Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Portalfarma,  
\*Precio de venta de laboratorio menos deducción del 4% al tratarse de un fármaco huérfano

Para calcular la dosificación tanto del tratamiento dietético como farmacológico se utilizó el peso promedio por edad de la población española a partir del estudio de Carrascosa et al. [41] que se resume en la Tabla 8, asumiendo similares características para los pacientes de interés de este estudio.

<b>Tabla 8. Peso promedio por edad</b>	
<b>Edad</b>	<b>Peso promedio (kg)</b>
0	3,24670462
1	10,0444186
2	12,7420946
3	14,9897149
4	17,1692913
5	19,5319048
6	22,2593413
7	25,2839270
8	28,9628529
9	33,1169578
10	36,6800870
11	41,7469677
12	45,9847141
13	50,9439604
14	55,9070000
15	59,2388021
16	61,7271709
17	63,5793951
18	65,1406231
Adulto	65,8849007

Fuente: Carrascosa et al. [41]

El seguimiento de la enfermedad conlleva controles de la función hepática tanto por análisis clínicos ( $\alpha$ -fetoproteína, bilirrubina, estudio de coagulación) como por estudios de imagen (ecografía); y de la función renal tanto por datos analíticos (función tubular renal) como estudios de imagen. Los controles clínicos y bioquímicos deben practicarse cada 3 meses y el control ecográfico cada 6 meses [13]. Además del coste de las pruebas tenemos en cuenta el coste de la visita al especialista en cada control periódico.

La consecuencia más común, y anteriormente considerada el tratamiento a la enfermedad, es el trasplante hepático en pacientes con TH1. Estimamos el coste del trasplante, así como el coste por ingreso hospitalario de las dos condiciones más comunes relacionadas con el trasplante: la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. Al no poseer información sobre el número de ingresos que realizaría un paciente con estas complicaciones, así como el uso de otros recursos sanitarios, aproximamos el coste de la secuela a la suma de cada ingreso y el trasplante. Este supuesto podría infra-estimar el coste a lo largo de la vida de pacientes que sufren de estas condiciones.

Las manifestaciones clínicas de la TH1 con secuelas permanentes también pueden estar ligadas a unos costes relacionados al grado de dependencia que pueden sufrir sus afectados. Asumimos en el caso base de esta evaluación que el 50% de los pacientes que requieren trasplante hepático optarán a las ayudas por dependencia estipuladas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Debido a la variabilidad e incertidumbre acerca del grado de dependencia que pudieran experimentar estos pacientes, tomamos una postura conservadora en la evaluación y asumimos que optarían a la ayuda por dependencia moderada, nivel más bajo de dependencia considerado actualmente, y con una prestación que equivale a una cuantía de 401,2€ mensuales.

La Tabla 9 resume los costes unitarios de los diferentes recursos sanitarios empleados en el modelo. Siempre que fue posible, los costes unitarios se definieron a partir del coste medio de todas las comunidades autónomas que publicaron la tarifa del servicio considerado en sus correspondientes Boletines Oficiales y que son recogidas en la base de datos eSalud ([www.oblikue.com](http://www.oblikue.com)). Para aquellos costes reportados para años anteriores de 2013 se aplicó la tasa incremental del Índice de Precios de Consumo (IPC) publicada por el INE.

**Tabla 9. Costes unitarios**

Concepto	Valor	Fuente <sup>1</sup>
Prueba de cribado de la TH1 (reactivo + RRHH adicionales)	1,55 €	MAD, GAL, PVASCO
Prueba diagnóstica de la TH1	220 €	MAD
Extracción de sangre y orina (incluyendo tiempo de DUE)	8,59 €	HUC
Preparados dietéticos TYROS 1 (coste/mg)	0,00135 €	HUNSC
Preparados dietéticos TYROS 2 (coste/mg)	0,00176 €	HUNSC
Nitisinone Orfadin 2 mg (coste/mg)	6,46 €	Portalfarma
Nitisinone Orfadin 10 mg (coste/mg)	4,72 €	Portalfarma
Primera Consulta Especialista	142,91	eSalud
Consulta especialista sucesiva	106,52 €	eSalud
Ingreso hospitalario por TH1 CIE-9 270.2 (0-1 años)	11.475,92 €	MSSSI
Ingreso hospitalario por TH1 CIE-9 270.2 (1-14 años)	2.985,80 €	MSSSI
Ecografía	93,98 €	eSalud
Bioquímica	11,97 €	eSalud
Análisis $\alpha$ -fetoproteína	15,94 €	BOC
Análisis bilirrubina	1,58 €	eSalud
Estudio de coagulación	13,25 €	BOC
Análisis función tubular renal	2,34 €	BOC
Trasplante hepático	94.322,1 €	eSalud
Ingreso hospitalario por cirrosis CIE-9 571 (0-14 años)	11.452,30 €	MSSSI
Ingreso hospitalario por cáncer hepático CIE-9 155 (0-14 años)	13.144,11 €	MSSSI

Fuentes: eSalud [42], MSSSI [43], Portalfarma [44]

Notas: BOC = Boletín Oficial de Canarias, HUC = Hospital Universitario de Canarias, HUNSC = Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, MAD = Madrid, GAL = Galicia, PVASCO = País Vasco

<sup>1</sup> Cuando se indica una C.A., se refiere a coste facilitado por el programa de cribado de dicha comunidad

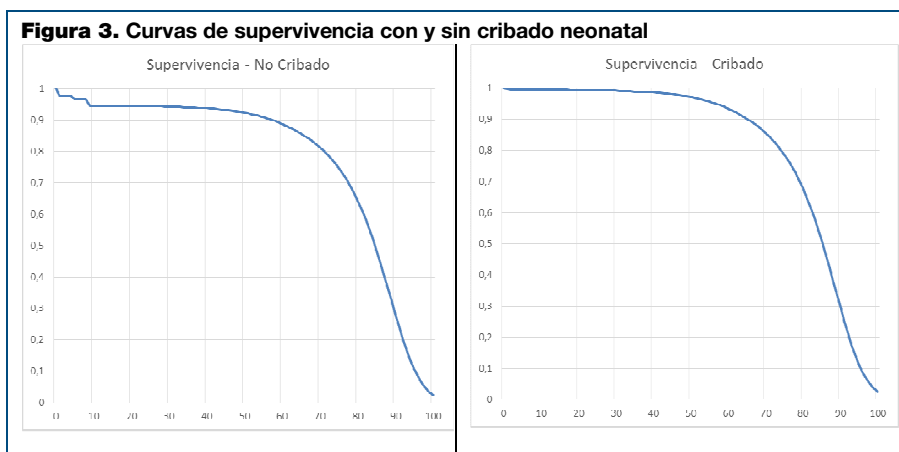
### III.4.3. Estimación de la efectividad

Para capturar la diferencia en términos de salud entre los pacientes detectados mediante cribado y los detectados clínicamente se estimó la efectividad de la intervención como Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) ganados.

Para ello calculamos la diferencia en mortalidad de los niños detectados clínicamente y los niños detectados a través de programas de cribado estimando curvas de supervivencia. Para considerar la situación actual estimamos la mortalidad en niños no cribados en base a la literatura sobre individuos diagnosticados con TH1 y tratados con



NTBC tras el diagnóstico [15,26,27,30–32]. La mortalidad en estos casos se estima alrededor de un 5%, y la curva de supervivencia teniendo en cuenta la edad de muerte observada en pacientes con TH1 y las tablas de mortalidad de la población general en España (INE, 2012) se presenta en la Figura 3. En los estudios hasta la actualidad en cohortes de niños cribados no se ha observado muertes debido a la TH1 [26–28,30,35], por lo que la mortalidad en estos casos se estima en base a la probabilidad de muerte de la población general (Figura 3).



Para capturar la diferencia en calidad de vida de supervivientes que padecen las consecuencias de la TH1 aplicamos valores estimados de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en individuos con deterioro leve del crecimiento [45] y en individuos que reciben trasplante hepático [46] utilizando los valores presentados en la Tabla 10.

**Tabla 10. Calidad de vida en pacientes con tirosinemia tipo I**

	Media	Error estándar	Distrib probab.	Fuente
Asintomático	1	-	-	Supuesto
Sintomático	0,84	0,200	Beta	[45]
Trasplante hepático	0,75	0,041	Beta	[46]

Debido a las dificultades y la alta incertidumbre que existe para la medición apropiada de los valores de la calidad de vida en recién nacidos, presentamos los resultados de efectividad también como Años de Vida Ganados (AVG), sin considerar ajustes por calidad de vida.

### III.4.4. Pérdidas de productividad

El análisis de costes de este estudio tiene en cuenta de manera adicional los costes debidos a las pérdidas de productividad debido a las muertes tempranas por esta enfermedad. Es importante señalar que no existe unanimidad sobre la necesidad de inclusión de los costes de productividad en las evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias. La guía británica de referencia realizada por el National Institute for Care and Clinical Excellence (NICE) [47], explícitamente señala que los costes de productividad no deben incluirse en los análisis coste-efectividad, mientras que la guía española aboga por una perspectiva social y señala la necesidad de incluir estos costes cuando es probable que tengan un impacto relevante sobre los resultados del análisis [19]. Por tanto estimamos el impacto de añadir estos costes en nuestra evaluación, pero presentamos los resultados incluyendo estos costes por separado.

Para ello, y basándose en el enfoque del capital humano [48], se ha estimado una ganancia media anual del trabajador de 23.998,08 €, actualizando por IPC los resultados de la encuesta de estructura salarial del Instituto Nacional de Estadística (INE) [49]. Este coste de oportunidad se contabiliza en aquellas ramas del modelo en que el paciente deja de ser productivo entre los 18 años y la edad de jubilación (67 años).

## III.5. Análisis de sensibilidad probabilístico

Los parámetros estimados para este modelo se obtuvieron de fuentes de información diversas y en algunos casos fue necesaria la utilización de supuestos. Esta forma de proceder da lugar a que exista incertidumbre sobre el valor exacto de cada parámetro y que esto afecte, a su vez, a la incertidumbre final del resultado. Para propagar y cuantificar esta incertidumbre sobre los resultados del modelo, se aplicó un análisis multivariante y probabilístico mediante simulación de Monte Carlo de 2º orden [50]. Para realizar este tipo de análisis, se asigna una distribución de probabilidad a cada uno de los parámetros sobre los que exista incertidumbre. Las distribuciones de probabilidad usadas dependen del comportamiento del parámetro que se esté modelando.

En general, para modelar las probabilidades se utilizaron distribuciones de probabilidad beta, que se definen a partir de dos parámetros, alfa y beta, que representan la ocurrencia y no ocurrencia de un evento, respectivamente. El uso de esta distribución asegura que

los valores simulados de las probabilidades se encuentren siempre entre 0 y 1. El uso de recursos sanitarios se modeló con una distribución de probabilidad uniforme, mientras que los costes unitarios se modelaron mediante una distribución gamma. Para reflejar la incertidumbre en los costes unitarios provenientes de varias fuentes, se calculó la desviación estándar. En aquellos costes para los que no se disponía de más un dato, se introdujo un error estándar del 20%.

Se realizaron 1.000 simulaciones de Monte Carlo de 2º orden. De cada simulación se obtuvieron los resultados de coste-efectividad del cribado y el no cribado, respectivamente. Los pares de soluciones obtenidos se representaron gráficamente en el plano de coste-efectividad.

Posteriormente, se calcularon las curvas de aceptabilidad, que estiman las probabilidades de que la introducción del programa de cribado de la TH1 sea coste-efectiva con respecto a la alternativa existente de no cribar para una determinada disponibilidad a pagar.

Para dar una medida cuantitativa de la incertidumbre existente en las estimaciones de las soluciones del modelo (originada por la incertidumbre de las estimaciones de sus parámetros), se calculó el valor esperado de la información perfecta (VEIP) mediante la metodología propuesta por Karl Claxton (1999) [51]. El VEIP indica, para cada disponibilidad a pagar, el coste de oportunidad que se produciría en caso de errar en la decisión de financiar o no el programa de cribado. Este coste de oportunidad puede interpretarse como un techo de gasto a las investigaciones adicionales que permitan erradicar la incertidumbre sobre esta decisión. Por lo tanto, si el VEIP es mayor que el coste esperado para obtener esta información adicional, puede afirmarse que es coste-efectivo realizar una investigación que erradicara completamente la incertidumbre. Para disponibilidades a pagar que no presenten ninguna incertidumbre en la decisión, es decir, valores que en la curva de aceptabilidad presentaban una probabilidad de no errar próxima al 0% (existe poca incertidumbre sobre la no eficiencia de la nueva alternativa) o al 100% (existe poca incertidumbre sobre la eficiencia de la nueva alternativa), el VEIP se aproxima a 0 €. Por el contrario, el VEIP se incrementa según aumenta la incertidumbre existente sobre la decisión a tomar. Puesto que el VEIP depende del tamaño de la población que vaya a beneficiarse de la tecnología evaluada, se calculó para una población de 450.000 neonatos anuales, número de nacimientos aproximados al año en España (INE).

## **III.6. Análisis de impacto presupuestario**

Realizamos una estimación del impacto presupuestario de la implantación de un programa de cribado poblacional de la TH1 en España y para cada una de las CC.AA. durante los primeros 10 años de funcionamiento.

El análisis de impacto presupuestario se ha realizado para cohortes dinámicas, comenzando por una primera cohorte en el año base de 2013 y a continuación estimando los costes incrementales derivados de cribar una nueva cohorte de neonatos cada año y acumulando los costes incrementales (positivos o negativos) de las cohortes anteriores en los siguientes años. Por tanto, mientras que el análisis de coste-efectividad tiene en cuenta tanto los costes como los beneficios en salud incrementales del individuo medio para un horizonte temporal que abarca la esperanza de vida de los individuos, el análisis de impacto presupuestario desglosa año a año los resultados considerando únicamente los costes incrementales y aplicándolos al conjunto de la población que se beneficia de la intervención. En el análisis del impacto presupuestario no se aplica descuento en la contabilización de los costes.

# IV. Resultados

## IV.1. Resultados del análisis determinístico

La Tabla 11 presenta los resultados del caso base de esta evaluación. El coste promedio por niño no cribado asciende a 14,2 €, mientras que el coste por niño cribado es de 15,3 €. Los AVAC descontados bajo cada rama se estimaron en 30,607065 y 30,607093 para la estrategia de no cribado y cribado, respectivamente, mientras que los AVG se estiman en 30,607088 y 30,607093. Por tanto, el programa de cribado de la tirosinemia tipo I estaría ligado a un incremento en los costes medios por neonato y a un incremento en la esperanza y calidad de vida media de la población. El coste incremental se estimó en 40.670 €/AVAC, así como en 219.665 €/AVG, situándose por encima de la disponibilidad a pagar de referencia utilizada en este tipo de estudios.

Resultado	Cribado	No cribado	Incremental	RCEI
Coste	15,31 €	14,18 €	1,13 €	
AVAC	30,607093	30,607065	0,000028	40.669,54 €/AVAC
AVG	30,607093	30,607088	0,000005	219.665,29 €/AVG

Nota: RCEI = Razón de coste-efectividad incremental, AVAC = Año de Vida Ajustado por Calidad, AVG = Año de vida ganado

Los resultados son muy similares si excluimos los costes de dependencia del análisis y consideramos únicamente los costes sanitarios (Tabla 12)

Resultado	Cribado	No cribado	Incremental	RCEI
Coste	15,31 €	14,16 €	1,14 €	
AVAC	30,607093	30,607065	0,000028	41.113,10 €/AVAC
AVG	30,607093	30,607088	0,000005	222.061,08 €/AVG

Nota: RCEI = Razón de coste-efectividad incremental, AVAC = Año de Vida Ajustado por Calidad, AVG = Año de vida ganado

El resultado en términos de coste incremental con AVAC ganado y por AVG son muy similares también si tenemos en cuenta los costes de productividad, situándose en torno a los 38.000 €/AVAC y los 207.000 €/AVG (Tabla 13).

**Tabla 13. Resultados del caso base incluyendo costes de productividad**

Resultado	Cribado	No cribado	Incremental	RCEI
Coste	15,31 €	14,24 €	1,07 €	
AVAC	30,607093	30,607065	0,000028	38.405,48 €/AVAC
AVG	30,607093	30,607088	0,000005	207.436,57 €/AVG

Nota: RCEI = Razón de coste-efectividad incremental, AVAC = Año de Vida Ajustado por Calidad, AVG = Año de vida ganado

Teniendo en cuenta horizontes temporales inferiores a la esperanza de vida de los individuos encontramos que los resultados muestran que el cribado neonatal de la TH1 estaría ligada a un coste incremental por AVAC y por AVG mayor. Esto es debido principalmente a que en horizontes temporales cortos no se tienen en cuenta parte de los beneficios a largo plazo de, por ejemplo, los años de vida de los niños que no mueren prematuramente. Sin embargo, como hemos apuntado, existe una amplia incertidumbre sobre los resultados a largo plazo.

**Tabla 14. Resultados del caso base para diferentes horizontes temporales**

Resultado	Cribado	No cribado	Incremental	RCEI
<b>10 años</b>				
Coste	2,95 €	2,41 €	0,54 €	
AVAC	8,780483	8,780475	0,000008	68.932,86 €/AVAC
AVG	8,780483	8,780482	0,000001	435.438,38 €/AVG
<b>20 años</b>				
Coste	6,70 €	5,97 €	0,73 €	
AVAC	15,306978	15,306964	0,000014	51.451,24 €/AVAC
AVG	15,306979	15,306976	0,000003	253.301,62 €/AVG
<b>30 años</b>				
Coste	9,38 €	8,51 €	0,87 €	
AVAC	20,151807	20,151789	0,000019	45.816,05 €/AVAC
AVG	20,151808	20,151804	0,000004	211.468,36 €/AVG

## IV.2. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico

La Tabla 15 presenta los resultados del análisis probabilístico con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%. Los valores promedios redondeados de estos parámetros están en línea con lo estimado en el análisis del caso base: el coste incremental del programa de cribado se

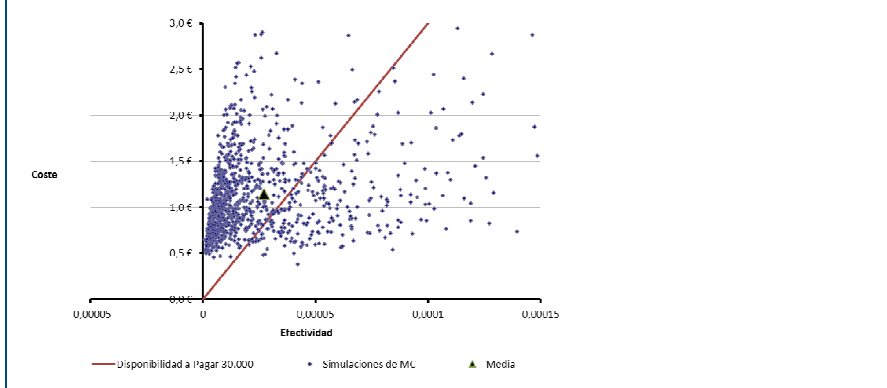
estimó en 1,14 € [IC 95%: 0,56 €; 2,27 €] por niño, mientras los AVAC incrementales se estimaron en 0,00003 [IC 95%: 0,0000 AVAC; 0,00013 AVAC]. El coste incremental por AVAC ganado varía ligeramente y se estima en 42.405 €/AVAC con un intervalo de confianza al 95% entre 9.706 y 312.628 €/AVAC.

**Tabla 15. Resultados del análisis probabilístico**

Concepto	Cribado [IC 95%]	No Cribado [IC 95%]	Incremental [IC 95%]	RCEI [IC 95%]
Coste	15,37 € [4,79 €; 33,76 €]	14,23 € [4,04 €; 31,89 €]	1,14 € [0,56 €; 2,27 €]	42.405,31 €/AVAC [9.706; 312.628]
AVAC	30,60709 AVAC [30,60709; 30,60709]	30,60707 AVAC [30,60697; 30,60709]	0,00003 AVAC [0,0000; 0,00013]	

La Figura 4 representa, en el plano coste-efectividad, los pares de coste y efectividad obtenidos como resultado de cada una de las simulaciones de Monte Carlo. Observamos que en todas las simulaciones resulta más efectivo realizar el programa de cribado (los puntos de las simulaciones se encuentran a la derecha del eje vertical donde la diferencia en efectividad es positiva), pero en todas las simulaciones se muestra que resultaría más costoso realizar el programa, al situarse las simulaciones por encima del eje horizontal. Utilizando como referencia la línea de disponibilidad a pagar de 30.000€ por AVAC observamos además que la mayor parte de los puntos de las simulaciones quedan por encima de esta línea, indicando que en la amplia mayoría de los pares simulados el coste por AVAC del programa de cribado es superior a esta disponibilidad a pagar de referencia.

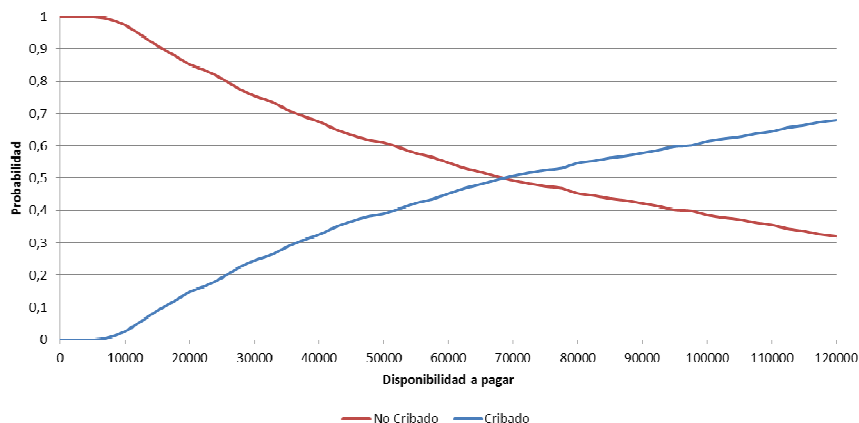
**Figura 4. Plano coste-efectividad incremental**



La Figura 5 muestra la curva de aceptabilidad para diferentes valores de disponibilidad a pagar, es decir, la probabilidad de que el programa de cribado de la TH1 sea coste-efectivo. La línea azul muestra la probabilidad de que el cribado neonatal de la TH1 sea coste-efectivo, mientras que la roja se refiere a la probabilidad de que sea más coste-efectivo no cribar esta enfermedad. Se observa que para disponibilidades a pagar por debajo de los 70.000 €/AVAC la estrategia con mayor probabilidad de ser coste-efectiva es la no inclusión de la TH1 en el programa de cribado poblacional. Para disponibilidades a pagar por encima de este valor, se consideraría más coste-efectiva la realización de este programa. Si tenemos en cuenta la disponibilidad a pagar de referencia de 30.000 €/AVAC, el cribado neonatal de la TH1 tiene una probabilidad de ser coste-efectivo en torno al 24%.

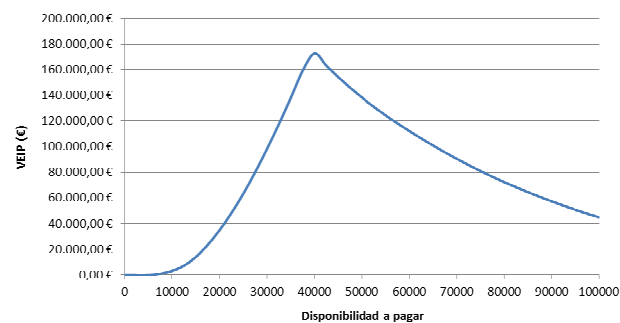


**Figura 5. Curva de aceptabilidad coste-efectividad**



La Figura 6 representa el VEIP para una población de neonatos de 450.000 al año, referente al número de nacimientos anuales en España. Para una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVAC, se incurriría en un coste de oportunidad de aproximadamente 100.000 € por haber errado en la decisión de no financiar el programa de cribado. En consecuencia, se podría financiar una investigación que permitiera erradicar toda la incertidumbre en los parámetros del modelo, siempre que su coste fuese inferior a esos 100.000 €.

**Figura 6. Valor esperado de la información perfecta para una población de 450.000 neonatos**



### **IV.3. Resultados del análisis de impacto presupuestario**

Los resultados del análisis del impacto presupuestario para los primeros 10 años de funcionamiento de un programa de cribado de la TH1 se presentan en la Tabla 16. Se muestran los costes incrementales por niño cribado así como los costes incrementales poblacionales por cada Comunidad Autónoma y para el conjunto de España. Para el cálculo de los costes poblacionales se ha empleado el número de nacimientos por Comunidad Autónoma en 2011 publicado por el Instituto Nacional de Estadística (INE).

Los costes incrementales han sido calculados de forma acumulativa, de manera que mientras que el coste incremental en el año 1 tiene en cuenta únicamente los costes incrementales de cribar una primera cohorte de neonatos, los costes en el año 2 incluyen, además de los costes relativos a esta cohorte de un año de edad, el coste de cribar a una nueva cohorte de neonatos nacidos en ese año, y así sucesivamente para cada año.

Observamos que el coste incremental por niño cribado en el primer año se estima en 0,44 €, que equivale a 206.000 € para el conjunto de neonatos nacidos en España. Los costes por CC.AA. varían entre los 39.000 € en Andalucía y los 1.400 € en la Rioja. Los costes incrementales se mantienen relativamente constantes en el tiempo, aunque se observa un ligero aumento debido a la acumulación de los costes de las nuevas cohortes de niños cribados así como de los costes de tratamiento y seguimiento de niños identificados en años anteriores. Estos costes incrementales incluyen los costes de tratamiento y seguimiento de los niños cuyas muertes se han evitado debido a la efectividad de la detección precoz.

**Tabla 16. Impacto presupuestario**

Coste incremental neto del cribado neonatal de la TH1 por niño, por Comunidad Autónoma y por año																			
Año	Por niño	ANDAL	ARAG	ASTUR	BALEA	CANAR	CANT	CLEON	C-MAN	CATAL	VAL	EXTR	GAL	MAD	MUR	NAV	PVASC	RIOJ	España
1	0,44 €	39.403	5.548	3.424	4.957	7.666	2.351	8.739	9.400	35.749	21.756	4.373	9.501	31.690	7.660	2.969	9.308	1.396	205.890
2	0,46 €	41.194	5.801	3.580	5.182	8.015	2.458	9.137	9.827	37.374	22.745	4.571	9.933	33.131	8.008	3.104	9.731	1.459	215.249
3	0,46 €	41.194	5.801	3.580	5.182	8.015	2.458	9.137	9.827	37.374	22.745	4.571	9.933	33.131	8.008	3.104	9.731	1.459	215.249
4	0,47 €	42.089	5.927	3.658	5.295	8.189	2.512	9.335	10.041	38.186	23.240	4.671	10.149	33.851	8.182	3.171	9.943	1.491	219.928
5	0,48 €	42.985	6.053	3.735	5.407	8.363	2.565	9.534	10.255	38.999	23.734	4.770	10.365	34.571	8.356	3.239	10.154	1.523	224.607
6	0,49 €	43.880	6.179	3.813	5.520	8.537	2.619	9.732	10.468	39.811	24.229	4.870	10.581	35.291	8.530	3.306	10.366	1.554	229.287
7	0,50 €	44.776	6.305	3.891	5.633	8.712	2.672	9.931	10.682	40.624	24.723	4.969	10.797	36.012	8.704	3.374	10.578	1.586	233.966
8	0,51 €	45.672	6.431	3.969	5.745	8.886	2.725	10.130	10.896	41.436	25.217	5.068	11.013	36.732	8.878	3.441	10.789	1.618	238.645
9	0,53 €	47.463	6.683	4.124	5.970	9.234	2.832	10.527	11.323	43.061	26.206	5.267	11.445	38.172	9.226	3.576	11.212	1.681	248.004
10	0,55 €	49.254	6.936	4.280	6.196	9.583	2.939	10.924	11.750	44.686	27.195	5.466	11.877	39.613	9.574	3.711	11.635	1.745	257.363

Nota: ANDAL = Andalucía, ARAG = Aragón, ASTUR = Principado de Asturias, BALEA = Islas Baleares, CANAR = Islas Canarias, CANT = Cantabria, CLEON = Castilla y León, C-MAN = Castilla-La Mancha, VAL = Comunidad Valenciana, EXTR = Extremadura\*  
GAL = Galicia, MAD = Madrid, MUR = Región de Murcia, NAV = Navarra, PVASC = País Vasco, RIOJ= La Rioja



## V. Discusión

En este informe se ha estimado la eficiencia, en términos de coste-efectividad de un programa de cribado neonatal de la tirosinemia tipo I.

Estimamos los costes del programa de cribado, incluyendo los costes de la realización de las pruebas de cribado a todos los neonatos, la realización de pruebas de confirmación a los casos positivos, así como los costes de tratamiento y seguimiento de los niños detectados precozmente durante toda su vida. Estos costes fueron comparados con los costes que conlleva la no detección precoz de los afectados de la TH1, relacionados principalmente con hospitalizaciones adicionales por crisis tempranas así como la realización de un mayor número de trasplantes hepáticos al comenzar tardíamente el tratamiento. A su vez comparamos los resultados en salud con y sin cribado, medidos a través de los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC), debido a las muertes que se evitarían con un programa de cribado al instaurar un tratamiento precoz que reduzca posibles muertes relacionadas con crisis agudas o secundarias al trasplante hepático, así como la mejora en calidad de vida.

En base a la evidencia científica disponible, los resultados de nuestra evaluación indican que la inclusión de la TH1 en un programa de cribado neonatal incurrirá en un gasto adicional para el SNS acompañado de una mejora en los resultados de salud de la población cribada. El coste a pagar por esta mejora en salud se situaría en torno a los 40.000 €/AVAC, cifra superior a la disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVAC usada como referencia habitual para este tipo de estudios en España. Es importante sin embargo señalar que este valor de referencia de disponibilidad a pagar no es un indicador oficial, y otras fuentes apuntan a valores superiores en torno a los 45.000 € [52].

En los resultados del análisis del impacto presupuestario que desglosa los costes incrementales año a año, se observa que el coste inicial por neonato es bastante bajo (0,44 €), y se mantiene relativamente constante en el tiempo.

Este estudio tiene una serie de limitaciones. Al tratarse la tirosinemia tipo I de una enfermedad rara la información existente sobre el efecto del cribado, las consecuencias clínicas de la TH1 y los recursos sanitarios empleados es bastante limitada. Información sobre la esperanza de vida y la calidad de vida de estos pacientes también es muy escasa. Aunque se ha hecho un esfuerzo en combinar la poca

evidencia existente de forma racional, y de trasladar la incertidumbre a los resultados en el análisis de sensibilidad probabilístico, la mayor limitación de este estudio es la alta incertidumbre que rodea las estimaciones del número de muertes y la necesidad de trasplante hepático con y sin cribado neonatal, así como los costes durante la vida del paciente afecto de la TH1. Esta incertidumbre está relacionada con la efectividad del tratamiento actualmente disponible para la TH1, y del efecto del comienzo temprano de este tratamiento en consecuencias que se estiman en el largo plazo.

En cuanto al impacto presupuestario, es importante señalar que los costes incrementales estimados para el primer año no se corresponden necesariamente con el coste de la inversión inicial necesaria para la puesta en marcha del programa de cribado en aquellas comunidades donde no se realiza, ya que el coste por prueba ha sido anualizado y se ha asumido la existencia de un programa con la técnica de MS/MS. Para este cálculo sería necesario estimar la infraestructura y equipamiento necesario en cada comunidad teniendo en cuenta las necesidades y los recursos ya disponibles. Finalmente, merece la pena señalar que los modelos de decisión de coste-efectividad son inevitablemente una simplificación de la realidad. Las evaluaciones económicas deben de tener en cuenta los aspectos más relevantes en cuanto a las diferencias en costes y efectividad entre estrategias, pero la disponibilidad de datos y la estructura de los modelos no permiten considerar la totalidad de las posibles situaciones.

Cabe destacar, por último, que el análisis de coste-efectividad es solamente una de las herramientas de las que dispone el decisor para informar su proceso de toma de decisiones. Todas las conclusiones de este informe se basan en utilizar una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVAC, cantidad sobre la que no existe un consenso total en España, ni a nivel internacional cuando se habla de enfermedades raras. De hecho, la evaluación económica de Yoo y Grosse [21] habla de disponibilidades a pagar de hasta 300.000 €/AVAC en Estados Unidos [53,54]. Además, podrían existir beneficios o perjuicios del cribado (por ejemplo, ansiedad en los padres ante crisis agudas sin diagnóstico o ante resultados de un cribado falso positivo) que, por falta de herramientas metodológicas adecuadas o ausencia de evidencia publicada en la literatura, no han podido incorporarse al análisis realizado. La adecuada valoración de estos beneficios cae fuera del alcance de este trabajo.

## VI. Conclusiones

- Este estudio estima que el coste incremental de la implantación del cribado neonatal de la tirosinemia tipo I se situaría en torno a los 40.670 €/AVAC [IC 95%: 9.706 €/AVAC; 312.628 €/AVAC], cifra superior a la disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVAC usada como referencia habitual para este tipo de estudios en España.
- De acuerdo al análisis de impacto presupuestario, cribar la TH1 tendría un coste incremental por neonato bajo, de aproximadamente 0,44 € el primer año. Este coste inicial debe interpretarse con precaución, ya que no incluye el posible desembolso inicial en aquellas comunidades que tengan que comprar nuevo equipamiento, además de posibles dificultades logísticas.
- Este estudio no se limita a evaluar el número de casos detectados y el coste de la prueba de cribado, sino que incorpora una estimación de los costes y beneficios que puede implicar el cribado a largo plazo. Por este motivo, los resultados de esta evaluación sólo tienen sentido cuando la definición del programa de cribado no se acaba en la detección, sino que abarca el seguimiento y tratamiento de los casos detectados.





## VII. Recomendaciones

- Con la evidencia disponible en el momento de la elaboración de este informe y utilizando la disponibilidad a pagar más habitual utilizada para valorar los resultados de este tipo de estudios en España de 30.000 € por Año de Vida Ajustado por Calidad (AVAC) ganado, no se puede recomendar la inclusión de la tirosinemia tipo I a los programas de cribado españoles atendiendo a criterios de coste-efectividad. Para disponibilidades a pagar por AVAC ganado superiores a 40.000 € su inclusión sí se consideraría coste-efectiva.
- Dada la incertidumbre estructural y paramétrica que existe sobre la forma de incorporar los efectos del cribado en la morbimortalidad de individuos con tirosinemia tipo I, se recomienda realizar investigaciones adicionales que permitan estimar con mayor precisión estos parámetros.
- Se recomienda la incorporación de un registro de esta enfermedad que recoja los datos necesarios de forma sistemática para obtener la información necesaria que facilite una evaluación más exhaustiva.
- En aquellas CC. AA. donde la prevalencia al nacimiento de esta enfermedad o el coste de los recursos sanitarios difieran de manera notable de las estimaciones empleadas en este informe, se recomienda repetir este análisis adaptado al contexto de esa comunidad. En cualquier caso, el avance equitativo en el escenario actual, exigirá establecer mecanismos de coordinación entre las CC. AA. y el estado, tanto en términos de recursos como de tiempo.



# Contribución de los autores y revisores externos

## Autores

- *Laura Vallejo Torres*. Investigadora. Universidad de la Laguna – Desarrollo del modelo, estimación de parámetros, análisis de resultados y redacción de este informe.
- *Iván Castilla Rodríguez*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) y CIBER de Epidemiología y Salud Pública – Desarrollo del modelo, estimación de parámetros, análisis de resultados y redacción de este informe.
- *Elena Dulín Iñiguez*. Responsable del centro de cribado neonatal de la Comunidad de Madrid. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid – Estimación de parámetros y redacción de este informe.
- *Mercedes Espada Sáenz-Torre*. Coordinadora de la Unidad Central del Programa de Cribado Neonatal. Laboratorio de Salud Pública. Departamento de Salud. Gobierno Vasco – Estimación de parámetros y redacción de este informe.
- *Dolores Rausell*. Corresponsable del centro de cribado neonatal de las Provincias de Valencia y Castellón. Hospital Unversitari i Politècnic La Fe. Valencia – Estimación de costes y redacción de este informe.
- *Cristina Valcárcel Nazco*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) – Desarrollo del modelo, y estimación de parámetros.
- Leticia Cuéllar Pompa. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) – Búsqueda bibliográfica y revisión de la literatura.
- *Pedro Serrano Aguilar*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) – Análisis de resultados y redacción de este informe.

## Revisores externos

- *Manuel Posada* - Director del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III
- *Domingo González Lamuño* - Profesor Titular de Pediatría, Universidad de Cantabria; Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo, Asociación Española de Pediatría
- Iñigo Gorostiza Hormaetxe - Investigador Facultativo de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Basurto

# Referencias

1. Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en Tándem. Revisión sistemática. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Avalia-t N° 2006/07.; 2006.
2. Marin Soria JL, Aldamiz-Echevarria L, Castiñeiras Ramos DE, Dalmau Serra J, Fernandez Sánchez A, González Lamuño D, et al. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro [Internet]. Madrid: 2009. Disponible en: [http://sid.usal.es/idos/F8/FDO24646/PROGRAMAS\\_CRIBADO\\_NEONATAL\\_Documento\\_de\\_consenso.pdf](http://sid.usal.es/idos/F8/FDO24646/PROGRAMAS_CRIBADO_NEONATAL_Documento_de_consenso.pdf)
3. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 3 de junio de 2009. 2009.
4. Commission of the European Communities. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions on Rare Diseases: Europe's challenges. [Internet]. 2008 [Accedido 11-12-2012]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_threats/non\\_com/docs/rare\\_com\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_en.pdf)
5. Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE). Programas de cribado neonatal en España [Internet]. Bilbao: 2012. Disponible en: [www.aecne.es](http://www.aecne.es)
6. Pollitt RJ. Introducing new screens: why are we all doing different things? J. Inherit. Metab. Dis. 2007 Aug;30(4):423–9.
7. Bodamer OA, Hoffmann GF, Lindner M. Expanded newborn screening in Europe 2007. J. Inherit. Metab. Dis. 2007 Aug;30(4):439–44.
8. Sackett D, Haynes R, Guyatt G, Tugwell P. Diagnóstico precoz. In: Epidemiología clínica Ciencia básica para la medicina clínica. México, DF: Editorial Médica Panamericana 1991:158-75.; 1991.
9. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Documento marco sobre cribado poblacional [Internet]. 2013. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/en/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado\\_poblacional.pdf](http://www.msssi.gob.es/en/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado_poblacional.pdf)

10. 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. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/gl/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/ObjetivosCribadoNeonatal.pdf>
11. Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. Bol. Oficina Sanit. Panam. 1968 Oct;65(4):281–393.
12. UK National Screening Committee. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of screening programme [Internet]. London. Disponible en: <http://www.screening.nhs.uk/criteria#fileid928749>. 2012;
13. Pérez-Cerdá C, Del Toro M, Díaz MC, Jara P. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de Tirosinemia tipo I o hepato-renal.
14. Russo PA, Mitchell GA, Tanguay RM. Tyrosinemia: a review. *Pediatr. Dev. Pathol.* 4(3):212–21.
15. Raimann E, Cornejo V, Arias C, Cabello JF, Castro G, Fernández E, et al. [Clinical follow up of Chilean patients with tyrosinemia type 1 treated with 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-ciclohexanedione (NTBC)]. *Rev. Med. Chil.* 2012 Feb;140(2):169–75.
16. Van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GP, Leonard J V, Clayton PT, Fidler V, et al. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology.* 1994 Nov;20(5):1187–91.
17. Holme E, Lindstedt S. Tyrosinaemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-ciclohexanedione). *J. Inherit. Metab. Dis.* 1998 Aug;21(5):507–17.
18. Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Innocenti M, Fernandez MR, Donati MA, et al. The inclusion of succinylacetone as marker for tyrosinemia type I in expanded newborn screening programs. 2008;:812–8.
19. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. [A proposed guideline for economic evaluation of health technologies]. *Gac. Sanit.* 2013;24(2):154–70.
20. Carroll AE, Downs SM. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics.* 2006 May;117(5 Pt 2):S287–95.

21. Yoo BK, Grosse SD. The cost effectiveness of screening newborns for congenital adrenal hyperplasia. *Public Health Genomics*. 2009 Jan;12(2):67–72.
22. Sacristán JA, Oliva J, Llano J, Prieto L, Pinto JL. [What is an efficient health technology in Spain?]. *Gac. Sanit.* 2002;16(4):334–43.
23. López-Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Spanish recommendations on economic evaluation of health technologies. *Eur. J. Health Econ.* 2010 Oct;11(5):513–20.
24. Ovid Technologies Inc. Ovid SP website [Internet]. 2012 [Accedido 22-05-2012]. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/>
25. University of York. Centre for Reviews and Dissemination website [Internet]. 2012 [Accedido 22-05-2012]. Disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk>
26. Couce ML, Dalmau J, del Toro M, Pintos-Morell G, Aldámiz-Echevarría L. Tyrosinemia type 1 in Spain: mutational analysis, treatment and long-term outcome. *Pediatr. Int.* 2011 Dec;53(6):985–9.
27. La Marca G, Malvagia S, Casetta B, Pasquini E, Donati M a, Zammarchi E. Progress in expanded newborn screening for metabolic conditions by LC-MS/MS in Tuscany: update on methods to reduce false tests. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2008 Dec;31 Suppl 2:S395–404.
28. Larochelle J, Alvarez F, Bussièrès J-F, Chevalier I, Dallaire L, Dubois J, et al. Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Québec. *Mol. Genet. Metab.* 2012 Sep;107(1-2):49–54.
29. McKiernan PJ. Nitisinone in the treatment of hereditary tyrosinaemia type 1. *Drugs*. 2006 Jan;66(6):743–50.
30. Solera Navarro E, Calzado Agrasot M, Dalmau Serra J. Tirosinemia tipo I: experiencia en el Hospital Infantil «La Fe». *Acta Pediatr Esp.* 2008;66(9):455–8.
31. Joshi SN, Venugopalan P. Experience with NTBC therapy in hereditary tyrosinaemia type I: an alternative to liver transplantation. *Ann. Trop. Paediatr.* 2004 Sep;24(3):259–65.
32. Masurel-Paulet a, Poggi-Bach J, Rolland M-O, Bernard O, Guffon N, Dobbelaere D, et al. NTBC treatment in tyrosinaemia type I: long-term outcome in French patients. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2008 Feb;31(1):81–7.

33. Hook EB. Incidence and prevalence as measures of the frequency of birth defects. *Am. J. Epidemiol.* 1982 Nov;116(5):743–7.
34. Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE). Programas de cribado neonatal en España. Bilbao: 2012.
35. Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics.* 2003 Jun;111(6 Pt 1):1399–406.
36. Sander J, Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Holtkamp U, et al. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia: Tandem mass spectrometric quantification of succinylacetone. *Clin. Chem.* 2006 Mar;52(3):482–7.
37. Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Dunø M, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland--experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol. Genet. Metab.* 2012 Nov;107(3):281–93.
38. Morrissey M a, Sunny S, Fahim a, Lubowski C, Caggana M. Newborn screening for Tyr-I: two years' experience of the New York State program. *Mol. Genet. Metab.* 2011 Jun;103(2):191–2.
39. Zytovicz TH, Sahai I, Rush A, Odewale A, Johnson D, Fitzgerald E, et al. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia-I by tandem mass spectrometry using pooled samples: a four-year summary by the New England newborn screening program. *Clin. Biochem.* 2013 May;46(7-8):681–4.
40. Lund A. Neonatal metabolic screening in Denmark [Internet]. In: *Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin.* Bremen: 2005. p. 101.
41. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López-Siguero JP, Sánchez E, et al. Spanish growth studies 2008. New anthropometric standards. *Endocrinol. Nutr.* 2008 Dec;55(10):484–506.
42. Oblikue Consulting. eSalud [Internet]. 2013 [Accedido 20-06-2013]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes>
43. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Portal de consulta interactiva del SNS [Internet]. 2013 [Accedido 20-06-2013]. Disponible en: <http://pestadistico.msc.es/PEMSC25/>
44. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Portalfarma: Organización Farmacéutica Colegial [Internet]. 2013 [Accedido 20-06-2013]. Disponible en: [www.portalfarma.com](http://www.portalfarma.com)



45. Carroll AE, Downs SM. Improving decision analyses: parent preferences (utility values) for pediatric health outcomes. *J. Pediatr.* 2009 Jul;155(1):21–5, 25.e1–5.
46. Bryan S, Ratcliffe J, Neuberger JM, Burroughs a K, Gunson BK, Buxton MJ. Health-related quality of life following liver transplantation. *Qual. Life Res.* 1998 Feb;7(2):115–20.
47. National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the methods of technology appraisal 2013 [Internet]. 2013. Disponible en: <http://publications.nice.org.uk/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pmg9>
48. Tranmer JE, Guerriere DN, Ungar WJ, Coyte PC. Valuing patient and caregiver time: a review of the literature. *Pharmacoeconomics.* 2005 Jan;23(5):449–59.
49. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta de estructura salarial. 2010.
50. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. Decision modelling for health economic evaluation. New York: Oxford University Press; 2006.
51. Claxton K. Bayesian approaches to the value of information: implications for the regulation of new pharmaceuticals. *Health Econ.* 1999;8:269–74.
52. Cock E, Miravittles M, González-Juanatey JR, Azanza-Perea JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. *PharmacoEconomics Spanish Res. Artic.* 2013 Mar 7;4(3):97–107.
53. Ubel PA, Hirth RA, Chernew ME, Fendrick AM. What is the price of life and why doesn't it increase at the rate of inflation? *Arch. Intern. Med.* 2003 Jul;163(14):1637–41.
54. Aldy JE, Viscusi WK. Age Differences in the Value of Statistical Life: Revealed Preference Evidence. *Rev. Environ. Econ. Policy.* 2007 Jan;1(2):241–60.



# Anexos

## Anexo 1. Estrategia de búsqueda

### Medline y premedline

1	*Tyrosinemas/	224
2	(Type I Tyrosinemia or tyrosinaemia Type 1 or tyrosinaemia Type I or Type 1 tyrosinemia or hepatorenal tyrosinemia or hereditary infantile tyrosinemia or Fumarylacetoacetase deficiency or Fumarylacetoacetate hydrolase deficiency or AH deficiency or Hereditary tyrosinemia type 1 or Tyrosinosis).tw.	330
3	1 or 2	467
4	*Mass Screening/mt [Methods]	13306
5	*Blood Specimen Collection/mt, st [Methods, Standards]	2395
6	*Neonatal Screening/mt, st [Methods, Standards]	1797
7	(newborn screening or screening tests or screening or tests or blood test).tw.	746822
8	(Screening adj5 Type I Tyrosinemia).tw.	0
9	4 or 5 or 6 or 7	751575
10	3 and 9	64
11	3 not 9	403
12	remove duplicates from 11	384
13	remove duplicates from 10	62

### Embase

#11	#10 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	382
#10	#3 NOT #7	777
#9	#8 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	72
#8	#3 AND #7	127
#7	#4 OR #5	927216

#6	(screening NEAR/5 'type i tyrosinemia'):ab,ti	0
#5	'newborn screening':ab,ti OR 'screening tests':ab,ti OR screening:ab,ti OR tests:ab,ti OR 'blood test':ab,ti	919894
#4	'mass screening'/mj OR 'blood specimen collection kit'/mj OR 'newborn screening'/mj	27550
#3	#1 OR #2	904
#2	'type i tyrosinemia':ab,ti OR 'tyrosinaemia type 1':ab,ti OR 'tyrosinaemia type i':ab,ti OR 'type 1 tyrosinemia':ab,ti OR 'hepatorenal tyrosinemia':ab,ti OR 'hereditary infantile tyrosinemia':ab,ti OR 'fumarylacetoacetase deficiency':ab,ti OR 'fumarylacetoacetate hydrolase deficiency':ab,ti OR 'ah deficiency':ab,ti OR 'hereditary tyrosinemia type 1':ab,ti OR tyrosinosis:ab,ti	394
#1	'tyrosinemia'/mj	713

#### **DARE, NHS EED, HTA / CRD**

1	MeSH DESCRIPTOR Tyrosinemias EXPLODE ALL TREES	1
2	((Type I Tyrosinemia or tyrosinaemia Type 1 or tyrosinaemia Type I) )	1
3	(Type 1 tyrosinemia or hepatorenal tyrosinemia or hereditary infantile tyrosinemia or Fumarylacetoacetase deficiency or Fumarylacetoacetate hydrolase deficiency or AH deficiency or Hereditary tyrosinemia type 1 or Tyrosinosis)	0
4	#1 OR #2	1
5	MeSH DESCRIPTOR Mass Screening EXPLODE ALL TREES	2030
6	MeSH DESCRIPTOR Blood Specimen Collection EXPLODE ALL TREES	36
7	MeSH DESCRIPTOR Neonatal Screening EXPLODE ALL TREES	156

8	(newborn screening or screening tests or screening or tests or blood test)	10351
9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	10389
10	#4 AND #9	0
11	#4 NOT #9	1



