



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 846

**Secuenciación de exoma completo en pacientes con discapacidad intelectual y/o trastorno del espectro autista versus diagnóstico genético estandar.**

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input checked="" type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input checked="" type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto/Negativo		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. [www.iecs.org.ar/consorcios](http://www.iecs.org.ar/consorcios). Para citar este informe: Colaci C, García Martí S, Argento F, Alfie V, Bardach A, Ciapponi A, Augustovski F, Alcaraz A, Pichon-Riviere A. **Secuenciación de exoma completo en pacientes con discapacidad intelectual y/o trastorno del espectro autista.** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 846, Buenos Aires, Argentina. Octubre 2021. ISSN 1668-2793. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).*

## CONCLUSIONES

Evidencia de baja calidad sugiere que el uso de secuenciación de exoma completo (WES, por sus siglas en inglés *whole exome sequencing*) en pacientes con discapacidad intelectual y/o trastornos del espectro autista podría presentar un mayor rendimiento diagnóstico en comparación con las pruebas genéticas estándares. Esto permitiría introducir cambios en el tratamiento y/o manejo clínico del paciente. Sin embargo, el impacto en salud a corto y largo plazo, luego de realizado el diagnóstico es, hasta el momento, desconocido por lo que su beneficio clínico se estima como incierto. A su vez, su uso en la práctica clínica diaria presenta, potenciales efectos negativos, no evaluados hasta el momento, y dilemas éticos relacionados a hallazgos incidentales en el análisis del material genético de los pacientes.

Las guías de práctica clínica relevadas, no mencionan el empleo de secuenciación de exoma completo como parte del algoritmo diagnóstico en estas patologías. Ninguno de los agentes financiadores de salud relevados la incluyen en su listado de tecnologías con cobertura; con excepción de Brasil que sugiere el uso de WES en el algoritmo diagnóstico, aunque solo de los pacientes con discapacidad intelectual. En Argentina, esta tecnología no se encuentra incluida en el Programa Médico Obligatorio.

Las evaluaciones económicas relevadas, muestran que el uso de esta tecnología podría significar un ahorro en el costo de estudios diagnósticos innecesarios. A pesar de los resultados, se debe considerar que estos trabajos se realizaron con población pequeña, asumiendo escenarios hipotéticos, por lo que su costo-efectividad para la Argentina se podría definir como incierta.

## WHOLE EXOME SEQUENCING IN PATIENTS WITH INTELLECTUAL DISABILITY AND/OR AUTISM SPECTRUM DISORDER

### CONCLUSIONS

Low-quality evidence suggests that the use of whole exome sequencing in patients with intellectual disability and/or autism spectrum disorders might yield a better diagnostic performance when compared with standard genetic testing. This would allow to introduce changes to the patient's treatment and/or medical management. However, to date its impact on health at short and mid-term after diagnosis is unknown; therefore its clinical benefit is uncertain. Also, its use in daily clinical practice poses potential negative effects which have not been assessed yet; and also ethical dilemmas related to incidental findings when analyzing the genetic material of patients.

The clinical practice guidelines consulted, do not mention using whole exome sequencing as part of the diagnostic algorithm for these conditions. None of the health funders consulted includes it in their list of covered technologies, except for Brazil where the use of WES is suggested in the diagnostic algorithm only in patients with intellectual disability. In Argentina, this technology is not included in the Mandatory Medical Program (*Programa Médico Obligatorio*).

The economic evaluations surveyed show that the use of this technology might mean saving costs in unnecessary diagnostic tests. Despite the results, it is to note that these studies were carried out on a small population, assuming hypothetical scenarios; consequently, its cost-effectiveness might be defined as uncertain for Argentina.

**To cite this document in English:** Colaci C, García Martí S, Argento F, Alfie V, Bardach A, Ciapponi A, Augustovski F, Alcaraz A, Pichon-Riviere A. **Whole exome sequencing in patients with intellectual disability and/or autism spectrum disorder.** Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 846, Buenos Aires, Argentina. October 2021. ISSN 1668-2793. Available in [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## 1. Contexto clínico

Los trastornos del neurodesarrollo son un grupo heterogéneo de afecciones que afectan diversos aspectos del funcionamiento diario, principalmente: el comportamiento, la memoria y capacidad de aprendizaje. Se estima que aproximadamente, al menos el 30% de estos trastornos tienen base genética. Entre estos trastornos se encuentran la discapacidad intelectual (DI) y el trastorno de espectro autista (TEA).<sup>1,2</sup>

La Academia Americana de Pediatría (AAP, de sus siglas en inglés *American Academy of Pediatrics*) define a la DI, como la discapacidad caracterizada por limitaciones tanto en el funcionamiento intelectual como en el comportamiento expresado en habilidades conceptuales, sociales y prácticas adaptativas. La discapacidad del desarrollo se presenta antes de los 18 años y suele aparecer en la infancia o en los primeros años de vida, aunque en algunos casos no se puede diagnosticar hasta la edad de más de cinco años, cuando las medidas estandarizadas del desarrollo mental son más fiables y válidas. El retraso global del desarrollo (GDD, de sus siglas en inglés *Global Developmental Delay*) es el término que se suele reservar para pacientes menores de 5 años y se define por un retraso en dos o más de los siguientes dominios de desarrollo: motricidad gruesa o fina, habla/ lenguaje, desarrollo cognitivo, desarrollo social/personal y alteraciones en las actividades diarias. Mientras que el término DI, se aplica usualmente en niños mayores de cinco años, en los que se puede realizar test de coeficiente intelectual (CI) más confiables. Se estima que la prevalencia de GDD/DI es de entre el 1%-3% a nivel global.<sup>3</sup>

El trastorno de espectro autista (TEA) se caracteriza por alteración en dos áreas principales: comunicación/ interacción social y comportamiento con patrones repetitivos. Dentro del TEA se encuentran diversos trastornos: el trastorno autista (autismo clásico), el trastorno de Rett, el Trastorno Desintegrativo Infantil, el Trastorno Generalizado del Desarrollo no Especificado (TGD-NE) y el trastorno de Asperger.<sup>4,5</sup> Aproximadamente el 10% de los pacientes con TEA tiene un defecto mendeliano, el 5% un re arreglo cromosomal raro y más del 10% tienen uno o más copias variantes (CNVs, de sus siglas en inglés *copy number variants*), las cuales pueden ser *de novo* o hereditarias.<sup>6,7</sup> A diferencia de los trastornos hereditarios clásicos, la etiopatogenia tanto de la DI y de los TEA es multifactorial, por lo que su diagnóstico depende de equipos multidisciplinarios y en muchas ocasiones de test específicos. En los pacientes con estos trastornos, se suele indicar la evaluación genética para consejo genético, indicación de tratamientos específicos en caso de existir, y para la identificación anomalías genéticas con vulnerabilidades médicas específicas.

Actualmente los métodos genéticos más utilizado para diagnosticar este tipo de enfermedades son: la técnica de análisis de micromatrices cromosómicas por Microarrays (CMA, de sus siglas en inglés *chromosomal microarray analysis*) o los paneles genéticos. Son métodos rápidos, pero limitados, ya que identifica solamente cambios estructurales grandes en el cromosoma y su rendimiento para el diagnóstico se encuentra entre el 10% y el 15%.

Se postula que el uso de la secuenciación de exoma completo (WES, por sus siglas en inglés *whole exome sequencing*) podrían ser útiles para confirmar o establecer un diagnóstico clínico para este tipo de trastornos neurológicos; y de esta forma evitar pruebas diagnósticas adicionales, dar lugar a

cambios en el tratamiento clínico, que eventualmente podrían mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## 2. Tecnología

La secuenciación de exoma completo (WES, de sus siglas en inglés *whole exome sequencing*) pertenecen a un grupo de tecnologías denominado secuenciación de nueva generación (NGS, de sus siglas en inglés *next generation sequencing*) o secuenciación masiva en paralelo.

Se trata de estudios diagnósticos que permiten una rápida secuenciación de grandes cantidades de segmentos de ADN, incluyendo genomas completos. El exoma es el componente del genoma que codifica la producción de proteínas, aunque también puede incluir exones no codificantes. Comprende aproximadamente el 1% del genoma y es, hasta el momento, el componente que más probablemente incluya mutaciones interpretables que derivan en fenotipos clínicos.<sup>8,9</sup> La secuenciación de exoma completo es una alternativa de menor costo que la secuenciación completa de genoma (WGS, de sus siglas en inglés *whole genome sequencing*).<sup>9,10</sup>

La secuenciación completa de exoma, tiene limitaciones en su capacidad diagnóstica. Es posible que algunas mutaciones de relevancia clínica, no sean identificadas con estos métodos, por la captura ineficiente de determinados exones. Asimismo, podría no detectar variantes causales que se ubican en regiones regulatorias no codificantes ni determinados tipos de mutaciones (deleciones grandes, duplicaciones, re arreglos, repetición de nucleótidos y cambios epigenéticos) o variantes de enfermedad.<sup>9,11</sup>

Con la utilización de estas tecnologías de secuenciación, existe la posibilidad de identificar y reportar hallazgos secundarios o incidentales, no relacionados con la indicación de la prueba, los mismos podrían ser de valor para el paciente (como la presencia de otras patologías genéticas, susceptibilidad a tumores o información sobre paternidad). Su reporte y documentación en bases de datos es fuente de diversos dilemas clínicos y éticos.<sup>11,12</sup>

## 3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca del desempeño diagnóstico, eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de la secuenciación de exoma completo (WES) para pacientes con discapacidad intelectual o trastornos del espectro autista.

## 4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud. En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

Se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología en *International HTA Database* (<https://database.inahta.org/>), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías de

la Salud en las Américas (BRISA, <https://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/>), *Tripdatabase* y en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO.	
Población	Pacientes con discapacidad intelectual y/o trastornos del espectro autista
Intervención	Secuenciación del exoma completo (WES)
Comparador	<p><b>Otro método de secuenciación:</b> secuenciación del genoma completo (WGS), Análisis de micromatrices cromosómicas por Microarrays (CMA, de sus siglas en inglés <i>chromosomal microarray analysis</i>) panel genético, secuenciación de un solo gen</p> <p><b>Otro método diagnóstico:</b> resonancia magnética, electroencefalograma, biopsias musculares, u otro test diagnóstico específico</p>
Resultados (en orden decreciente de importancia)	<p>Precisión diagnóstica: sensibilidad, especificidad, rendimiento diagnóstico* y costo-efectividad del método</p> <p>Beneficio clínico, modificaciones en el tratamiento a partir del diagnóstico, cambio en el estilo de vida, sensibilidad, especificidad, rendimiento diagnóstico* y costo-efectividad del método</p> <p>Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves</p> <p>*Rendimiento diagnóstico: proporción de pacientes a los que se les identificó una variante patogénica o probablemente patogénica en un gen asociado a la indicación primaria si la sospecha de enfermedad era dominante o una combinación de dos variantes patogénicas o probablemente patogénicas si la sospecha de enfermedad era recesiva<sup>13</sup></p>
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura, recomendaciones de sociedades científicas.

## 5. Resultados

Se incluyeron, tres RS, tres GPC, dos evaluaciones económicas, y ocho informes de políticas de cobertura del uso de secuenciación de exoma completo para el diagnóstico de pacientes con discapacidad intelectual y trastorno del espectro autista.

### 5.1 Eficacia y seguridad

No se encontraron estudios comparativos que hayan evaluado directamente el beneficio clínico asociado al uso de esta tecnología expresado en resultados en salud en los pacientes y/o calidad de vida para los pacientes o sus cuidadores.

Stefanski y col en 2020 publicaron una RS con meta-análisis, en la que evaluaron el rendimiento diagnóstico del uso de la secuenciación de exoma completo versus paneles genéticos en pacientes con diferentes trastornos neurológicos, se relevaron 103 estudios (epilepsia n= 72, desordenes del espectro autista n=14 y discapacidad intelectual n= 21) hasta mayo 2020. Incluyeron estudios que reclutaban más de 20 participantes; en total se obtuvieron 32331 individuos. Los autores estratificaron las cohortes de estudio según la tecnología de secuenciación, identificando 36 estudios en las que se utilizó secuenciación de exoma completo y 73 estudios en los que se utilizaron paneles genéticos para arribar al diagnóstico. El meta-análisis mostró un rendimiento diagnóstico del 27,2% para WES (IC 95%: 24%-31%), mientras que para los paneles genéticos fue de 22,6% (IC 95%: 20%-25%), siendo ésta una diferencia ni clínica ni estadísticamente significativa ( $p = 0,071$ ). Los autores concluyen que las estimaciones deben interpretarse con precaución, ya que los estudios presentaban alta heterogeneidad entre ellos. Hay que tener en cuenta que los pacientes con trastornos neurológicos, representan un grupo clínicamente heterogéneo, lo que podrían afectar al rendimiento diagnóstico.<sup>14</sup>

Srivastava y col, en 2019, realizaron una revisión sistemática y meta-análisis en el que evaluaron el rendimiento del uso de la secuenciación de exoma completo como primera prueba diagnóstica en paciente con desordenes del neurodesarrollo versus el uso de CMA, en los que incluyeron principalmente pacientes con discapacidad intelectual y trastorno del espectro autista. Relevaron estudios hasta 2018. Se incluyeron 30 artículos en total, los cuales se dividieron en dos categorías: los que solo hacían referencia a desordenes del neurodesarrollo (21 estudios) y otra categoría en la que se asociaba desordenes del neurodesarrollo asociada otras condiciones (9 estudios). En total se reclutaron 3023 pacientes, los autores destacan la heterogeneidad de la población de los estudios. En el meta-análisis, el rendimiento del uso de WES como primera opción de diagnóstico fue de 36% (IC95%: 30%-43%). Diez artículos incluyeron pacientes con DI, en estos estudios el rendimiento del uso de WES para establecer un diagnóstico fue del 39% (IC 95%: 29%-50%). Seis de los estudios mostraban que el rendimiento del uso de WES en una población más heterogénea en la que se incluían pacientes con DI y TEA, fue de 39% (IC 95%: 29%-50%). En seis estudios, se observó que en el 30% (rango: 2%-46%) de los casos, llegar al diagnóstico con WES, podría generar cambios en la conducta médica y tratamiento de los pacientes, mientras que cuatro estudios encontraron que el 80% (rango: 42%-100%) de los casos fue informativo para planificación familiar.<sup>1</sup>

Malinowski y col, en 2020, publicaron una RS para evaluar el uso de secuenciación de exoma completo y la secuenciación de genoma completo en pacientes pediátricos con anomalías congénitas y discapacidades intelectuales. Incluyó estudios hasta marzo 2019. Se incorporaron en total 167 estudios (131 estudios reporte de casos, serie de casos con  $n < 20$ , 35 estudios serie de casos con  $n > 20$  y un ECA). El objetivo primario de la revisión fue caracterizar el impacto del uso WES Y WGS en el manejo clínico, calidad de vida e influencia de la información en las decisiones reproductivas de los pacientes y familiares. Los autores describen que relevaron pocos estudios que

describieran objetivos relevantes clínicamente o que mejoren la calidad de vida como evidencia directa. De los 167 estudios incluidos, el 95% informó de un cambio en el manejo clínico del paciente o la familia, cabe destacar que la mayoría (79%) de estos estudios fueron informes de casos o series de casos con un número pequeño de pacientes. Se relevaron datos de una serie de casos en que, el diagnóstico con WGS evitó la morbilidad en el 61% (11/18 pacientes) de los pacientes evitando de esta forma procedimientos quirúrgicos, en comparación con ninguno de los pacientes que recibieron la atención estándar, lo que sugeriría, que la obtención de un diagnóstico oportuno puede dar lugar a un tratamiento adecuado y a mejores resultados clínicos. Se describe en una serie de casos que en el 5% (8/155 pacientes) de los casos, el resultado del diagnóstico generó un cambio en la medicación, o intervenciones quirúrgicas y/o derivaciones al especialista.<sup>15</sup>

### **5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias**

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitarias (IECS) en el 2013, realizó una evaluación de tecnología en la que evaluó el uso de la secuenciación de exoma completo para pacientes con discapacidad intelectual/retraso mental y TEA, en la que concluyó que hasta ese momento la evidencia era escasa para el apoyar del uso de WES en el diagnóstico etiológico en pacientes con DI/RM o TEA. Además, mencionan que el uso de esta tecnología en la práctica clínica presentaba potenciales efectos negativos y dilemas éticos relacionados a hallazgos incidentales en el análisis del material genético.<sup>16</sup> No se han encontrado evaluaciones de tecnologías sanitarias de entidades internacionales sobre el uso de la secuenciación de exoma completo en nuestra población de interés. Sin embargo, el CADTH (de sus siglas en inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies*) en conjunto con la agencia de Calidad Sanitaria de Ontario (*Health Quality Ontario*) realizaron en el 2019 una evaluación de tecnología sobre el uso de secuenciación de genoma, ya sea completo o por exones, para evaluar la efectividad del diagnóstico en las discapacidades del neurodesarrollo inexplicables y anomalías congénitas múltiples, dentro de las cuales se tuvieron en cuenta la DI y TEA. Los autores concluyeron que, con bajo nivel de evidencia, la secuenciación del genoma completo (WGS) podría tener un mayor rendimiento para el diagnóstico de estas patologías en comparación con los test genéticos estándares. Agregan también, que, con un muy bajo nivel de evidencia, la secuenciación del genoma completo puede llevar a cambios en la medicación, los tratamientos posteriores y derivaciones a especialistas.<sup>8</sup>

### **5.3 Costos de la tecnología**

En Argentina el costo de la secuenciación de exoma completo, según la perspectiva del financiador privado de salud, oscilan entre ARS 77.000 y ARS 150.000 (pesos argentinos agosto/2021), dependiendo del tipo de exoma que se busque secuenciar y el laboratorio que realice el procedimiento; equivalentes a aproximadamente USD 791,77 y USD 1542,42 (USD dólares estadounidenses septiembre/2021).

Monroe y col, en 2016, publicaron un estudio de costo-efectividad del uso de la secuenciación de exoma completo en pacientes con discapacidad intelectual. El objetivo del estudio fue evaluar el rendimiento de la tecnología, calcular los costos totales de todo el proceso diagnóstico y evaluar los costos sustituidos por la WES (en trio-WES: paciente y progenitores) cuando se utiliza como primera herramienta diagnóstica, en 17 pacientes. Para el estudio los costos se indexaron a los niveles de

2014 utilizando las tarifas publicadas por la Autoridad Sanitaria Holandesa; el costo en euros se convirtieron a dólares estadounidenses utilizando el tipo de cambio oficial del Banco Central Europeo del 2 de noviembre de 2015 (1 euro = 1,1032 dólares). En este estudio el rendimiento del WES fue del 29,4%, detectó variantes en genes como causantes de trastornos mendelianos o en genes mutados en pacientes con fenotipos similares. Para el análisis de costos, los autores establecieron un estudio retrospectivo del costo de la enfermedad desde la perspectiva de un hospital. Para el análisis de los costos del diagnóstico tradicional, se incluyeron: visitas de profesionales, hospitalizaciones, imágenes, pruebas genéticas (sin incluir WES), investigaciones metabólicas e investigaciones bioquímicas, la media del costo fue de USD 16.409 dólares americanos por paciente. En promedio el 42% del costo se debió a pruebas diagnósticas genéticas. En un escenario hipotético, los autores propusieron la WES como primera opción de test diagnóstico; para los pacientes que recibieron un diagnóstico genético, el ahorro de costos de las pruebas genéticas y metabólicas se estimó que tendría una media de USD 4.986 dólares americanos y de USD 2.533 dólares americanos, respectivamente. En el caso de los pacientes que no recibieron un diagnóstico después de la utilización de WES, pero para los que la WES sustituiría a las pruebas genéticas, la media de ahorro sería de USD 5.699 dólares americanos. Los autores concluyen que el uso de WES como primera opción diagnóstica daría lugar a una reducción del 50% del número y del costo en las visitas a los especialistas, uso de diagnósticos por imágenes, pruebas bioquímicas y hospitalizaciones. Para los pacientes diagnosticados calcularon un ahorro total medio de USD 1.660 dólares americanos y para los no diagnosticados de USD 4.269 dólares americanos. Los autores concluyen que el uso de WES como primera aproximación al diagnóstico de pacientes con DI, se obtendría un ahorro en los costos totales del diagnóstico, ya que el costo de WES lo estiman en USD 3.972 dólares americanos, en comparación con el costo medio de USD 4.986 dólares americanos de las pruebas genéticas y de USD 2.533 dólares americanos de las pruebas metabólicas. El uso de la WES, ahorraría directamente en promedio USD 3.547 dólares americanos por paciente que reciba un diagnóstico y un ahorro medio de USD 1.727 dólares americanos para los pacientes que no reciban un diagnóstico.<sup>17</sup>

Yuen y col, en 2018, realizaron una evaluación de costo-efectividad del uso de la secuenciación de exoma completo en pacientes con diagnóstico de TEA dentro de los 18 meses previos al uso de la tecnología, en pacientes menores de 18 años. Realizaron un modelo de micro-simulación para estimar los resultados a corto plazo (definido como dos años) del impacto clínico de las estrategias diagnósticas y los costos. Los costos fueron estimados en dólares canadienses del año 2016 (1 \$CAN = USD 0.77 dólares americanos). El modelo utilizado por los autores se basó en cuatro escenarios diferentes: 1. uso de CMA como diagnóstico de primera línea, 2. Uso de CMA y luego WES para aquellos pacientes con características sindrómicas y TEA con test negativo por CMA, 3. Uso de WES como primera opción de diagnóstico en pacientes con TEA y finalmente 4. Uso de secuenciación de genoma completo (WGS) como primera opción de diagnóstico. Los autores utilizaron la CMA como referencia diagnóstica para la comparación contra las otras tres estrategias y la razón de costo efectividad (ICER, de sus siglas en inglés *incremental cost-effectiveness ratio*) fue expresada como el costo incremental adicional por identificación de variantes patógenas dentro de los 18 meses del diagnóstico de TEA. El ICER fue calculado para cada caso hipotético, con un umbral máximo de pago hipotético de \$CAN 20000 dólares canadienses por diagnóstico identificado y otro de \$CAN 10000

dólares canadienses. Los autores describen que los resultados de este estudio indicarían que la adición de la WES en el diagnóstico para aquellos pacientes con un test de CMA negativo y características sindrómicas podría ser una opción rentable con un ICER de \$CAN 6.000 dólares canadienses por niño identificado con una variante patogénica en un plazo de 18 meses. Sin embargo, el uso de WES o WGS como pruebas de primera línea para todos los niños diagnosticados con TEA no lo consideran un ahorro de costos, ya el uso de WES presenta un ICER de \$CAN 14.000 dólares canadienses por niño identificado y de \$CAN 11.000 dólares canadienses por niño identificado con WGS. Los autores consideran que el uso de WES o WGS podrían suponer un ahorro de costos a largo plazo si los resultados de las pruebas pudieran guiar el manejo clínico de los pacientes y reducir el consumo innecesario de atención sanitaria. Los autores concluyen que, como limitación del estudio, aún no se disponen de trabajos que demuestren como cambiaría la calidad de vida de los pacientes y el uso de los diferentes servicios sanitarios tras obtener los resultados de las pruebas genéticas, por lo tanto, hay incertidumbre para estimar los costos con un horizonte de vida a largo plazo, tal que permita predecir el impacto.<sup>6</sup>

#### **5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura**

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

No se realizó un ejemplo de política de cobertura ya que el resultado de este documento basado en la evidencia científica no avala la utilización de esta tecnología en ninguna indicación

##### ***Discapacidad intelectual:***

La Academia Americana de Pediatría (AAP, de sus siglas en inglés *American Academy of Pediatrics*) en su guía, del 2014, para la evaluación de pacientes con discapacidad intelectual y retraso del desarrollo global, consideran que el uso de la secuenciación del exoma o del genoma completo son tecnologías que aun están en fase de experimentación, con faltas de certezas en su uso. Además, concluyen que estas tecnologías tienen implicancias éticas que todavía no se han resuelto.<sup>3</sup>

La Sociedad Canadiense de Pediatría (CPS, de sus siglas en inglés *Canadian Paediatric Society*), en su guía para la evaluación de niños con retraso global del desarrollo y discapacidad intelectual, del 2018, concluyen que el uso de la secuenciación del exoma completo permite analizar las regiones codificantes de los genes conocidos e identificar las mutaciones causales en hasta el 40% de los pacientes con DI grave. Sin embargo, las variaciones de significado incierto siguen siendo un reto y deben interpretarse con precaución. Dadas estas limitaciones, la secuenciación del exoma o del genoma no se recomienda actualmente.<sup>18</sup>

**Trastorno del espectro autista:**

La guía de la Academia Estadounidense de Neurología (AAN, de su sigla del inglés *American Academy of Neurology*), en el 2000, en sus guías de screening y diagnóstico para el autismo no menciona a la secuenciación genómica dentro de su algoritmo diagnóstico.<sup>19</sup>

La Academia Americana de Pediatría (AAP, de sus siglas en inglés *American Academy of Pediatrics*) en su guía para la identificación, evaluación y manejo de pacientes con TEA, del 2020, considera que cuando la historia clínica, el examen físico, la CMA y el análisis del cromosoma X frágil no logran identificar una etiología, el siguiente paso en la evaluación etiológica de los pacientes con TEA es la secuenciación del exoma completo.<sup>7</sup>

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, de sus siglas en inglés *National Institute for Health and Care Excellence*), en sus guías de 2012, para el diagnóstico y manejo de los desórdenes autistas, no recomienda el uso rutinario de pruebas genéticas.<sup>20</sup>

El CADTH (de sus siglas en inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), en 2013, realizó un reporte de respuesta rápida sobre el screening y herramientas diagnósticas para pacientes con TEA. En la misma, no menciona el uso de test genéticos para el diagnóstico.<sup>21</sup>

La aseguradora de salud privada de Estados Unidos, Aetna<sup>22</sup> considera a la secuenciación completa del genoma en pacientes con desórdenes de autismo como un procedimiento experimental y de investigación, ya que la literatura médica revisada por los expertos no apoya el uso de estos procedimientos y servicios en la evaluación y el tratamiento del autismo, ni en otros trastornos generalizados del desarrollo. La misma aseguradora, tampoco contempla el uso de WES para el diagnóstico de DI.<sup>23</sup>

En Argentina no se encuentra incorporado al Programa Médico Obligatorio (PMO)<sup>24</sup>, ni es plausible de reintegro por el Sistema Único de Reintegro (SUR)<sup>25</sup> de la Superintendencia de Servicios de Salud. En Brasil, el Comité Nacional de Incorporación de Tecnologías en el SUS (CONITEC, de sus siglas en portugués *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS*), realizó una recomendación sobre el uso de secuenciación de exoma completo para el diagnóstico de pacientes con retraso global del desarrollo o discapacidad intelectual de etiología indeterminada, sin un fenotipo clínicamente reconocible (o inespecífico), en la que consideran, según los estudios recientes que el uso de WES tiene un mayor rendimiento diagnóstico que el análisis cromosómico por microarray.<sup>26</sup> No se ha encontrado en el CONITEC referencia al uso de WES en pacientes con TEA.<sup>27</sup>

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas.

	Financiator o Institución	País	Año	WES para DI	WES para TEA
Políticas de Cobertura	ARGENTINA				
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) <sup>24,25</sup>	Argentina	2005/2019	NM	NM
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA				
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS <sup>26,27</sup>	Brasil	2020	Si	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar <sup>28,29</sup>	Brasil	2021	Si	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#) <sup>30</sup>	Chile	2021	NM*	NM*
	POS (#) <sup>31</sup>	Colombia	2021	NM*	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#) <sup>32</sup>	Uruguay	2021	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES				
	Department of Health <sup>33,34</sup>	Australia	2021/2014	NM	NM
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) <sup>8,21</sup>	Canadá	2020/2013	Si	Si
	Haute Autorité de Santé (HAS) <sup>35,36</sup>	Francia	2020/2018	NM	NM
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) <sup>37</sup>	EE.UU.	2020	NM	NM
	Aetna <sup>23,22</sup>	EE.UU.	2020/2020	NM	No
	Anthem <sup>38</sup>	EE.UU.	2020	NM	NM
	Cigna <sup>39</sup>	EE.UU.	2020	NM	NM
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <sup>20</sup>	Reino Unido	-/2012	-	No	
Guías de práctica	Academia Americana de Pediatría <sup>3,7</sup>	EE.UU.	2013/-	No	Si
	Sociedad canadiense de Pediatría <sup>18</sup>	Canadá	2018	No	-
	Academia Estadounidense de Neurología para TEA <sup>19</sup>	EE.UU.	2000	-	NM
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <sup>20</sup>	Reino Unido	2012	-	No
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) <sup>21</sup>	Canadá	2013	-	Si

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM\*" en color rojo. DI: discapacidad intelectual; TEA: Trastorno del Espectro Autista; WGS: secuenciación de genoma completo TEA: Trastorno del Espectro Autista

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

**Proceso de Consulta Pública.** Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: GENDA, Sociedad Argentina de Neurología Infantil - SANI, Sociedad Argentina de Pediatría - SAP, Asociación en defensa del Infante Neurológico, Asociación Argentina de Padres de Autistas TEA. Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

## Informe de Respuesta Rápida N° 846

### Secuenciación de exoma completo en pacientes con discapacidad intelectual y/o trastorno del espectro autista.

Actualización del documento N° 320

Fecha de realización: Octubre del 2021

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

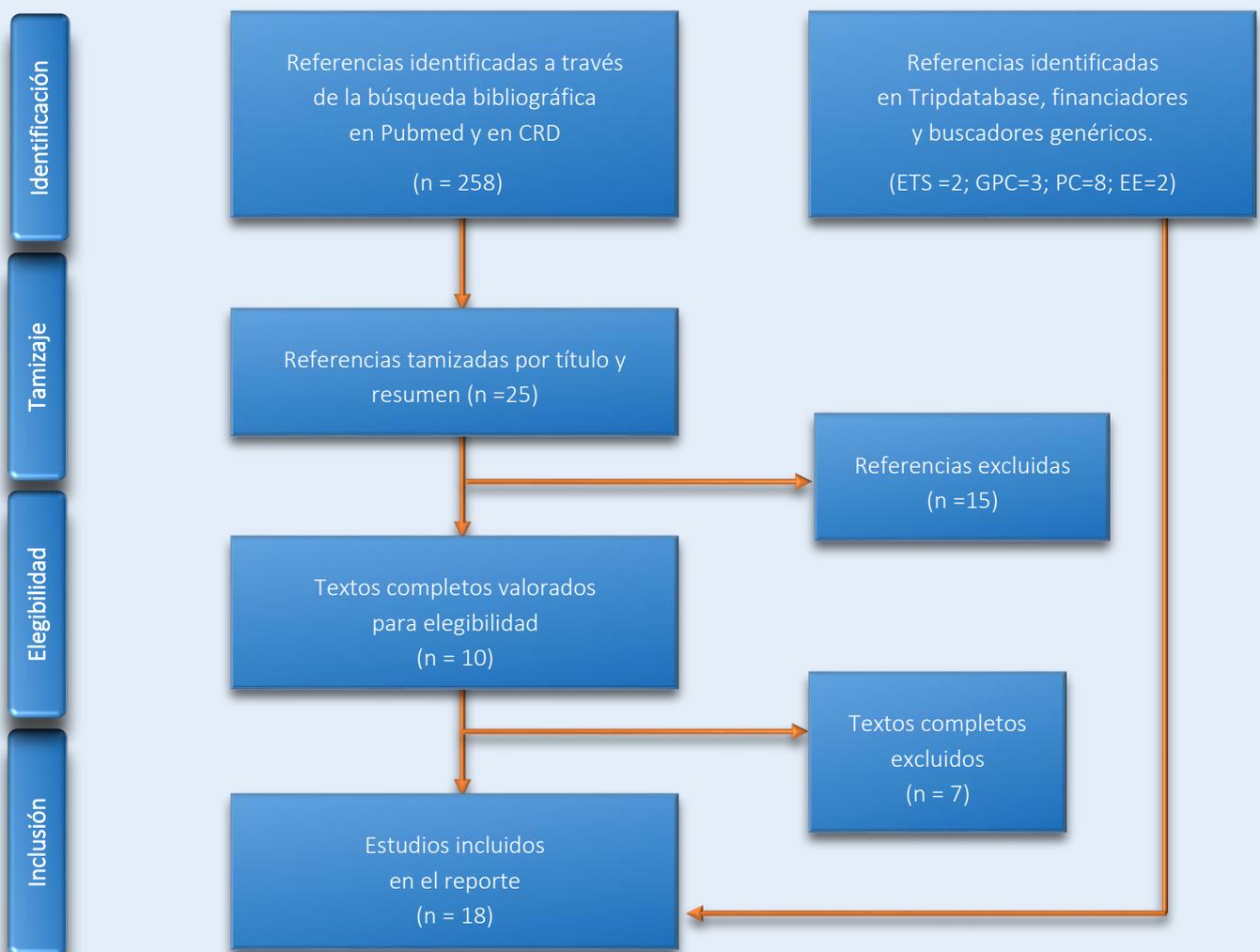
**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

## Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 15 de Septiembre 2021. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Whole Exome Sequencing [MESH] OR Whole Exome[tiab] OR Exome Sequencing[tiab] OR Next-Generation[tiab] OR Whole Genome[tiab] OR Genoma Sequencing[tiab]) AND (Intellectual Disability[MESH] OR Intellectual Disabilit\*[tiab] OR Development Delay\*[tiab] OR Mental Delay\*[tiab] OR Mental Retard\*[tiab] OR Mental Deficien\*[tiab] OR Autism Spectrum Disorder[MESH] OR Autism\*[tiab] OR Autistic\*[tiab] OR Kanner[tiab])

**Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.**



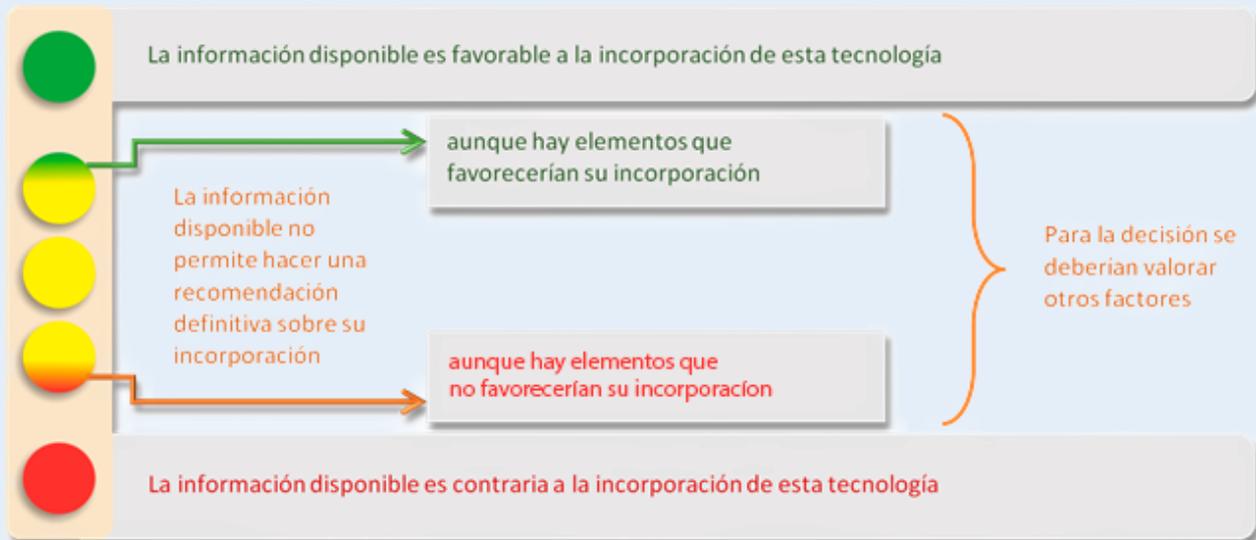
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso que puede consultarse en <https://www.iecs.org.ar/metodosets2>. La interpretación de cada color se presenta en la siguiente figura:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

En el caso de enfermedades poco frecuentes (prevalencia menor o igual a 1 persona cada 2000) o enfermedades huérfanas (aquellas para las que no existe ningún tratamiento disponible) se incluye para el análisis evidencia observacional -principalmente registros- así como evidencia indirecta. El dominio económico en estos casos considera umbrales de costo-efectividad más elevados.

El color final de la recomendación puede variar un nivel hacia arriba o hacia abajo por consenso del equipo ampliado de investigadores, teniendo en cuenta todos los factores anteriormente mencionados.

**Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato**

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (*Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. BMJ: British Medical Journal. 2008;336(7650):924-926*). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>\leq 0,85</math>) ó</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>\leq 0,75</math>)</li> </ul>
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>&gt;0,85</math> y <math>\leq 0,95</math>)</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>&gt;0,75</math> y <math>\leq 0,90</math>)</li> <li>▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR <math>\leq 0,80</math>)</li> </ul>
Menor	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>&gt;0,95</math> y <math>&lt; 1</math>)</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>&gt;0,90</math> y <math>&lt;1</math>)</li> <li>▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR <math>&gt;0,80</math> y <math>\leq 0,90</math>)</li> <li>▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)</li> </ul>
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.</li> </ul>

**El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.**

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (*IQWiG Methods Resources. IQWiG General Methods. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>*). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad  $<0,85$  pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

### C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó</li> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario<sup>§</sup> ó</li> <li>▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado<sup>¥</sup>, 2) la población afectada es pequeña<sup>£</sup>, 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario<sup>§</sup>.</li> </ul>
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó</li> <li>▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)</li> </ul>

**\*Costo-efectivo: se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC (2 PIB en caso de enfermedades poco frecuentes)**

**§Alto impacto presupuestario: el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).**

**¥Elevado costo incremental respecto a su comparador: superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).**

**£Población afectada pequeña: hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.**

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 07/2021. Para más información ver: [www.iecs.org.ar/metodosETS](http://www.iecs.org.ar/metodosETS)

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, Ledbetter DH, Martin CL, Chung WK, Firth HV, Frazier T, Hansen RL, Prock L, Brunner H, Hoang N, Scherer SW, Sahin M, Miller DT; NDD Exome Scoping Review Work Group. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med*. 2019 Nov;21(11):2413-2421. doi: 10.1038/s41436-019-0554-6. Epub 2019 Jun 11. Erratum in: *Genet Med*. 2020 Oct;22(10):1731-1732.
2. European Union. Draft Baseline Report on neurodevelopmental disorders in the framework of the European Environment and Health Strategy. Technical working group on priority diseases, subgroup neurodevelopmental disorders, 2003.
3. Moeschker J, B, Shevell Michael and Committee on genetic. Comprehensive Evaluation of the Child with Intellectual Disability or Global Developmental delays. *Pediatrics*. 2014; 134:3903. <https://pediatrics.aappublications.org/content/134/3/e903#sec-5>
4. Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, Dua T, Saxena S. Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies. *Research in developmental disabilities*. Mar-Apr 2011;32(2):419-436.
5. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric research*. Jun 2009;65(6):591-598.
6. Yuen T, Carter MT, Szatmari P, Ungar WJ. Cost-effectiveness of Genome and Exome Sequencing in Children Diagnosed with Autism Spectrum Disorder. *Appl Health Econ Health Policy*. 2018 Aug;16(4):481-493. doi: 10.1007/s40258-018-0390-x. PMID: 29651777.
7. Hyman SL, Levy SE, Myers SM. AAP Council on children with disabilities section on developmental and behavioral pediatrics. Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2020; 145 (1): e20193447. <https://pediatrics.aappublications.org/content/145/1/e20193447#T7>
8. Ontario Health (Quality). Genome-Wide Sequencing for Unexplained Developmental Disabilities or Multiple Congenital Anomalies: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2020 Mar 6;20(11):1-178.
9. American College of Medical Genetics and Genomics Board of Directors. Points to consider in the clinical application of genomic sequencing. *Genet Med*. 08//print2012;14(8):759-761.
10. Jiang T, Tan MS, Tan L, Yu JT. Application of next-generation sequencing technologies in Neurology. *Annals of translational medicine*. Dec 2014;2(12):125.
11. Beale S, Sanderson D, Sanniti A, Dundar Y, Boland A. A scoping study to explore the cost-effectiveness of next-generation sequencing compared with traditional genetic testing for the diagnosis of learning disabilities in children. *Health technology assessment (Winchester, England)*. Jun 2015;19(46):1-90.
12. American College of Medical Genetics and Genomics. Incidental findings in clinical genomics: a clarification. *Genet Med*. 08//print 2013;15(8):664-666.

13. Shickh S, Mighton C, Uleryk E, Pechlivanoglou P, Bombard Y. The clinical utility of exome and genome sequencing across clinical indications: a systematic review. *Hum Genet.* 2021 Aug 8.
14. Stefanski A, Calle-López Y, Leu C, Pérez-Palma E, Pestana-Knight E, Lal D. Clinical sequencing yield in epilepsy, autism spectrum disorder, and intellectual disability: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2021 Jan;62(1):143-151.
15. Malinowski J, Miller DT, Demmer L, Gannon J, Pereira EM, Schroeder MC, Scheuner MT, Tsai AC, Hickey SE, Shen J; ACMG Professional Practice and Guidelines Committee. Systematic evidence-based review: outcomes from exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability. *Genet Med.* 2020 Jun;22(6):986-1004.
16. Soto N, López A, Pichón-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, Glujovsky D, López A. Secuenciación de Exoma Completo para pacientes con Discapacidad Intelectual/Retraso Mental o TEA. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 320, Buenos Aires, Argentina. Noviembre de 2013. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar). Accessed Septiembre, 2021
17. Monroe GR, Frederix GW, Savelberg SM, de Vries TI, Duran KJ, van der Smagt JJ, Terhal PA, van Hasselt PM, Kroes HY, Verhoeven-Duif NM, Nijman IJ, Carbo EC, van Gassen KL, Knoers NV, Hövels AM, van Haelst MM, Visser G, van Haaften G. Effectiveness of whole-exome sequencing and costs of the traditional diagnostic trajectory in children with intellectual disability. *Genet Med.* 2016 Sep;18(9):949-56.
18. Béñanger SA, Caron J. Evaluation of the child with global developmental delay and intellectual disability. *Paediatrics and Child and Child Health,* 2018;403-410.
19. American Academy of Neurology. Screening and diagnosis of autism. Guidelines, 2000. Accessed Septiembre 16, 2021. <https://www.aan.com/Search#stq=autism&stp=1>
20. Autism spectrum disorder in adults: diagnosis and management. Clinical guideline. Published: 27 June 2012. NICE. Accessed September 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg142/resources/autism-spectrum-disorder-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-35109567475909>
21. Screening and Diagnostic Tool for Autism Spectrum Disorder in Children: A Review of Guidelines. Rapid Response Report. Canadian agency for Drugs and Technologies in Health. Published July 03, 2013, Accessed September 13, 2021. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/RC0461%20Screening%20and%20Diagnosis%20in%20ASD%20Final.pdf>
22. Aetna. Pharmacy Clinical Policy. Accessed September 2021. [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/600\\_699/0648.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/600_699/0648.html)
23. Aetna Pharmacy Clinical Policy. Accessed September 2021. [https://www.aetna.com/cpb/medical/data/700\\_799/0787.html](https://www.aetna.com/cpb/medical/data/700_799/0787.html)
24. Superintendencia Servicios de Salud. Programa Medico Obligatorio (PMO). Accessed September 2021. <https://www.argentina.gob.ar/sssalud/programa-medico-obligatorio>
25. Ministerio de Salud de la Nación. Superintendencia Servicio de Salud. Sistema Único de Reintegro (SUR). Accessed September 2021. <https://www.argentina.gob.ar/sssalud/transparencia/subsidios/sur>

26. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS. Relatório de recomendação. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Protocolo para Diagnóstico Etiológico da Deficiência Intelectual. Outubro 2020. Accessed September 2021. [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201203\\_Relatorio\\_572\\_PCDT\\_Deficiencia-Intelectual\\_.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201203_Relatorio_572_PCDT_Deficiencia-Intelectual_.pdf)
27. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS. Autismo. Accessed September 2021. <http://conitec.gov.br/busca?searchword=autism&searchphrase=all>
28. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Atualização do rol de procedimentos e eventos em saúde. Accessed September 2021. [https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/cp81/procedimentos/re\\_409\\_sequenciamento\\_completo\\_do\\_exoma.pdf/view](https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/cp81/procedimentos/re_409_sequenciamento_completo_do_exoma.pdf/view)
29. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Atualização do rol de procedimentos e eventos em saúde. Accessed September 2021. <https://www.gov.br/ans/pt-br/search?SearchableText=autismo>
30. Garantías Explicitas en Salud. Ministerio de Salud de Chile. Accessed September 2021. <http://www.supersalud.gob.cl/664/w3-search.html>
31. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Obligatorio de Salud (POS). Accessed September 2021. <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/default.aspx>
32. Fondo Nacional de Recursos (FNR). Accessed September 2021. <http://www.fnr.gub.uy>
33. Department of Health. Australia. Accessed September 2021. [https://health-search.clients.funnelback.com/s/search.html?clicked\\_fluster=intellectual+disability&cluster0=intellectual&query=%60intellectual+disability%60&profile=health&collection=health](https://health-search.clients.funnelback.com/s/search.html?clicked_fluster=intellectual+disability&cluster0=intellectual&query=%60intellectual+disability%60&profile=health&collection=health)
34. Department of Health. Australia. Helping Children with Autism Program Medicare Items Fact Sheet for Health Providers and Parents. April 2014. Accessed September 2021. [https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/025DB7067A4FAA8BCA257BF0001F50AB/\\$File/Autism\\_Fact%20Sheet\\_20-02-14.pdf](https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/025DB7067A4FAA8BCA257BF0001F50AB/$File/Autism_Fact%20Sheet_20-02-14.pdf)
35. Haute Autorité de Santé. Neurodevelopmental disorders. Detection and referral of at-risk children. February 2020. Accessed September 2021. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/fiche\\_de\\_synthese\\_troubles\\_du\\_neurodeveloppement\\_en\\_relmd\\_modif\\_acceptees.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/fiche_de_synthese_troubles_du_neurodeveloppement_en_relmd_modif_acceptees.pdf)
36. Haute Autorité de Santé. Autism spectrum disorder. Clinical practice guidelines. February 2018. Accessed September 2021. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-04/cpg\\_asd\\_diagnostic\\_assessment\\_child\\_teenager\\_2018.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-04/cpg_asd_diagnostic_assessment_child_teenager_2018.pdf)
37. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). Next Generation Sequencing. Accessed September 2021. <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/ncacal-decision-memo.aspx?proposed=N&NCAId=290&bc=AAAAAAAAACAA>
38. Anthem Health Insurance. Accessed September 2021. <https://www.antheminc.com/AboutAnthemInc/Search/index.htm?q=autism&x=0&y=0>
39. Cigna Insurance. Accessed September 2021. <https://www.cigna.com>