



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Informe de Respuesta Rápida N° 595

**Diagnóstico genético preimplantacional (PGT-A) versus análisis morfológico embrionario en tratamientos de reproducción asistida en parejas sin edad materna avanzada ni antecedentes de fallas en tratamientos previos de reproducción asistida**

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Razonable
<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<input type="checkbox"/> Baja	<input checked="" type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No razonable
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto	

Para ver el detalle sobre las definiciones y la ponderación utilizada ver el Anexo I.



Recomendación: la información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que sugieren que no debería ser incorporada. Para la decisión se deberían valorar otros factores

**Diagnóstico genético preimplantacional (PGT-A) versus análisis morfológico embrionario en tratamientos de reproducción asistida en parejas con edad materna avanzada o antecedentes de fallas en tratamientos previos de reproducción asistida**

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Razonable
<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No razonable
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto	

Para ver el detalle sobre las definiciones y la ponderación utilizada ver el Anexo I.



Recomendación: la información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores

## CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad muestra que, en parejas con edad materna avanzada y/o antecedentes de fallas en tratamientos previos de reproducción asistida, la realización del diagnóstico genético preimplantacional para la detección de aneuploidías, (PGT-A) podría aumentar la probabilidad de obtener un recién nacido vivo luego de cada transferencia embrionaria en comparación con la realización del estudio morfológico del embrión. Este efecto podría observarse también, aunque con un tamaño del beneficio menor, en parejas sin edad materna avanzada ni antecedentes de fallas en tratamientos previos de reproducción asistida.

La mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan el uso del PGT-A como método de asistencia en la selección embrionaria en los tratamientos de fertilidad asistida en parejas con alta probabilidad de generar embriones aneuploides (edad materna avanzada, antecedentes de fallas en tratamientos previos de reproducción asistida, abortos a repetición o con antecedentes de enfermedad genética de los padres o de la descendencia).

Financiadores de salud estatales del Reino Unido y Australia y algunos financiadores de salud privados de los Estados Unidos prestan cobertura, para el uso de esta tecnología en los tratamientos de fertilidad asistida en parejas con alta probabilidad de generar embriones aneuploides.

*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: Alfie V, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Diagnóstico genético preimplantacional (PGT-A) en tratamientos de reproducción asistida**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 595, Buenos Aires, Argentina. Octubre 2017. ISSN 1668-2793. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)*

**Agradecimientos:** Dr. Demián Glujovsky. Médico especialista en medicina reproductiva.

## PREIMPLANTATIONAL GENETIC DIAGNOSIS (PGT-A) IN ASSISTED REPRODUCTION TECHNOLOGIES

### CONCLUSIONS

Moderate quality evidence shows that in couples of advanced maternal age and/or history of previous failed assisted reproduction outcomes, a preimplantational genetic diagnosis to detect aneuploidies (PGT-A) might increase the probability of achieving a live new born after each embryo transfer when compared with performing the morphologic study of the embryo. This effect might also be observed, although with lower benefit, in couples of no advanced maternal age or history of previous failed assisted reproduction outcomes.

Most clinical practice guidelines recommend the use of PGT-A as an assistance method in selecting embryos during assisted reproduction technologies in couples at high risk of developing aneuploidy embryos (advanced maternal age, history of previous failed assisted reproduction outcomes, repeated miscarriages or history of genetic diseases in parents or descendants).

Public health sponsors from the United Kingdom and Australia, and some private health sponsors from the United States cover this technology for assisted reproduction technologies in couples at high risk of developing aneuploidy embryos.

**To cite this document in English:** Alfie V, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. *Preimplantational genetic diagnosis (pgt-a) in assisted reproduction technologies*. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 595, Buenos Aires, Argentina. Octubre 2017. ISSN 1668-2793. Available in [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)

**Acknowledgements:** Dr. Demián Glujovsky. Reproductive Medicine Specialist.

## 1. Contexto clínico

Se calcula a nivel mundial que una de cada seis parejas que no usen métodos anticonceptivos va a requerir de un tratamiento de reproducción asistida luego de un año de búsqueda de embarazo.<sup>1</sup> La Organización Mundial de la Salud estima la existencia en Argentina de un millón y medio de parejas aproximadamente con este trastorno, y según datos del Registro Argentino de Fertilidad Asistida, entre el 2004 y el 2014 se realizaron más de 60000 ciclos de reproducción asistida de alta complejidad (fecundación in vitro-FIV) alcanzando embarazos en un 24% de ellos.<sup>2</sup>

Una de las principales causas asociadas a la falla en alcanzar un embarazo se debe a la presencia de aneuploidía, que es la anomalía en el número de cromosomas, frecuentemente observada en los embriones generados por FIV.<sup>3,4</sup> La edad materna avanzada, a partir de los 37 años, se asocia con una proporción de embriones aneuploides de más del 50%, lo que se relacionaría a fallos repetidos en la implantación y abortos a repetición. En mujeres jóvenes, estas anomalías también se detectan, aunque en menor proporción.<sup>5,6</sup> Como factor masculino, la presencia de baja calidad espermática también se asocia a malos resultados.<sup>7</sup> En una fecundación in vitro, desde el momento de la fecundación del ovocito hasta su transferencia, pueden transcurrir hasta 5-6 días, momento en que éste alcanza el estadio de blastocisto. Con el objeto de mejorar la tasa de embarazo, se realiza el estudio morfológico del embrión previo a su transferencia al útero materno con el objeto de seleccionar aquellos que presentan rasgos compatibles con un mayor potencial implantatorio.<sup>6</sup> Sin embargo, este método provee una información limitada y la relación que se ha establecido entre criterios morfológicos e implantación es relativamente débil, así como la existente entre estos criterios y el grado de aneuploidia.<sup>8</sup> Tampoco pueden descartarse factores ajenos al embrión que condicionen un mal resultado.

El diagnóstico genético preimplantacional (PGT, del inglés preimplantation genetic test) surge como alternativa al análisis morfológico embrionario y consiste en la biopsia de células embrionarias, la replicación del material genético y posterior análisis del mismo para identificar tanto anomalías cromosómicas como mutaciones puntuales. Cuando el objetivo es hacer un tamizaje para identificar aneuploidías, el término utilizado es PGT-A (del inglés preimplantation genetic test- aneuploidy). Se ha propuesto que este procedimiento podría mejorar la tasa de recién nacidos vivos, reducir la tasa de abortos espontáneos y reducir el tiempo al embarazo al implantar solo aquellos embriones sin alteraciones cromosómicas.<sup>8-12</sup>

Se postula el uso del PGT-A para la evaluación de los embriones a transferir durante el proceso de reproducción asistida de alta complejidad.

## 2. Tecnología

El diagnóstico genético preimplantacional (PGT, del inglés preimplantation genetic test) consiste en la evaluación de células embrionarias del trofoectodermo rastreando la presencia de anomalías numéricas cromosómicas (aneuploidías) o mutaciones genéticas evaluando de forma integral los 23 pares de cromosomas. Este rastreo se puede realizar a través de diferentes métodos. Para la amplificación del ADN se dispone de la amplificación de desplazamiento múltiple (MDA, del inglés multiple displacement amplification), la reacción de polimerasa en cadena (PCR, del inglés polymerase chain reaction) o la PCR específica. La técnica más utilizada hasta hace unos años era, en embriones de día 3, la realización de hibridización in situ con fluorescencia (FISH, del inglés fluorescence in situ hybridization) evaluando solo una parte de los cromosomas embrionarios. Se reportaron resultados heterogéneos, concluyendo que no había beneficios evidentes y que, inclusive, podría ser deletérea.

Se adjudicaron estas fallas a cuestiones técnicas, errores de la interpretación y a una elevada presencia de mosaicismo en las muestras con lo cual ya no sería la técnica de elección.<sup>13-17</sup> Actualmente, el ADN amplificado se estudia mediante hibridación genómica comparativa (aGCH, del inglés array comparative genomic hybridization), polimerasa en cadena cuantitativa (PCRq, del inglés quantitative polymerase chain reaction), polimorfismo de nucleótido único simple (SNP, del inglés Single Nucleotide Polymorphism) o tecnología de secuenciación (NGS, del inglés Next generation sequencing).<sup>10,18-20</sup> La elección de cada uno de estos métodos presenta ventajas relacionadas a la obtención de un resultado en tiempo real, la posibilidad de procesar al mismo tiempo toda la muestra y en algunos casos menor costo de procesamiento.<sup>10</sup> Más allá de las plataformas disponibles para evaluar los cromosomas, el diagnóstico de aneuploidía puede verse dificultado si se está frente a la presencia de mosaicismo. Esto es la presencia de dos o más poblaciones de células con diferente genotipo en un mismo embrión, por ejemplo células euploideas y aneuploideas en forma de “mosaico”. Esta característica se ha reportado hasta en el 70% de los embriones en etapa de escisión (día tres) y hasta en el 90% durante la etapa de blastocisto. Si bien el PTG-A empleando NGS mejoraría la incertidumbre diagnóstica que genera el mosaicismo, existen actualmente controversias respecto a la conducta a tomar frente a un embrión con un porcentaje intermedio de mosaicismo debido a que investigaciones experimentales y evidencia de baja calidad metodológica sugerirían que esta característica es transitoria y el embrión puede “corregirse” durante su evolución.<sup>21-24</sup>

#### Aspectos legales y regulatorios

En la Argentina, así como en los Estados Unidos de América, no existen regulaciones explícitas respecto al empleo del PGT. En Europa existe una amplia variación en los marcos regulatorios, donde la mayoría de sus países restringen y regulan su uso de alguna manera. En Italia el PGT por ley se limita a evitar la transmisión de enfermedades o condiciones genéticamente transmisibles a la descendencia, en Francia su uso se ve regulado por el Centro Pluridisciplinario de Diagnóstico Prenatal (CPDPN, del francés Prenatal Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal) y por un marco legal explícito al igual que en Italia. En los países del Reino Unido, la Autoridad de Fertilización Humana y Embriología Humana (HFEA, del inglés Fertilization and Embryology Authority) regula el uso de esta tecnología a propósitos médicos evitando de esta manera la selección de embriones según su sexo u otras cualidades no relacionadas a enfermedades genéticas. Explicita las patologías y condiciones plausibles de ser diagnosticadas, así como su uso en la pesquisa de aneuploidia bajo determinadas condiciones.<sup>25,26</sup>

### **3. Objetivo**

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso del diagnóstico genético preimplantacional en los tratamientos de reproducción asistida.

### **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.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Triptatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

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 4 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**

<b>Población</b>	<p>-Parejas que realizan un tratamiento de fertilidad asistida de alta complejidad (Fecundación in vitro y/o ICSI) con edad materna menor a 37 años, sin antecedentes de falla implantatoria recurrente y/o abortos a repetición y calidad espermática satisfactoria según espermograma y/o sin enfermedad genética conocida y balanceada en la pareja y /o sin antecedente de enfermedad genética en la descendencia.</p> <p>-Parejas que realizan un tratamiento de fertilidad asistida de alta complejidad (Fecundación in vitro y/o ICSI) con edad materna mayor a 37 años y/o antecedentes de falla implantatoria recurrente y/o abortos a repetición y/o calidad espermática disminuida según espermograma y/o uno de los integrantes presenta enfermedad genética conocida y balanceada o antecedente de enfermedad genética en la descendencia.</p>
<b>Intervención</b>	Diagnóstico genético preimplantacional
<b>Comparador</b>	Estudio morfológico del embrión
<b>Resultados (en orden decreciente de importancia)</b>	<p>Eficacia clínica: recién nacido vivo sin enfermedad genética, tiempo al embarazo, aborto espontáneo, tasa de implantación embrionaria.</p> <p>Seguridad: incidencia de eventos adversos graves asociados a la biopsia embrionaria.</p>
<b>Diseño</b>	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

## 5. Resultados

Se incluyeron una RS, un ECA, un estudio observacional, cuatro GPC, una evaluación económica y nueve informes de políticas de cobertura de diagnóstico genético preimplantacional en tratamientos de fertilidad asistida.

## 5.1 Eficacia y seguridad

Chen y col. en 2015 publican una RS con MA incluyendo estudios experimentales y observacionales que compararan el empleo de PGT-A versus análisis morfológico embrionario en parejas que estuvieran realizando tratamientos de FIV o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, del inglés intracytoplasmic sperm injection).<sup>5</sup> Incluyeron 11 estudios, cuatro ECAs y siete estudios observacionales controlados que reportaron un total de 2425 ciclos de reproducción asistida en 2338 mujeres de 23 a 43 años. Tres de los cuatro ECAs y cinco de los siete estudios observacionales se realizaron en parejas con buen pronóstico en los tratamientos de fertilización asistida, el resto se realizó en parejas con edad materna avanzada y/o abortos a repetición y/o fallas recurrentes de tratamientos de fertilidad asistida. Los estudios fueron re analizados según los resultados provengan de parejas con bajo o con alto riesgo de falla del tratamiento de fertilidad según ausencia o presencia de: edad materna mayor o igual a 37 años y/o abortos a repetición y/o fallas recurrentes de tratamientos de fertilidad asistida. Respecto al número de recién nacidos vivos por transferencia embrionaria realizada, un solo ECA reportó este resultado en una población que incluía pacientes de alto y de bajo riesgo. El número fue mayor en el grupo PGT-A (61/72) respecto al control (56/83) (RR 1,26, IC95% 1,05–1,50) sin discriminar entre los subgrupos. Respecto a los estudios de cohorte que reportaran ese resultado, en el subgrupo de pacientes de bajo riesgo (un solo estudio) el número de recién nacidos vivos fue mayor en el grupo PGT-A (59/88) respecto del grupo control (7/33) (RR 3,16, IC95% 1,66-6,20). En el subgrupo de alto riesgo, el análisis de dos estudios (n=480) no mostró diferencias significativas en el número de recién nacidos vivos entre ambos grupos. (Fig.1) Respecto a la tasa de implantación embrionaria (resultado intermedio que se asocia a un menor tiempo al embarazo y la posibilidad de realizar transferencia de embrión único) entre los pacientes de bajo riesgo (tres ECAs), ésta fue mayor en el grupo PGT-A que en el grupo control (RR 1,29 IC95% 1,15-1,45) y los mismos resultados se obtuvieron en el subgrupo de pacientes de alto riesgo (RR 1,54 IC95% 1,06-2,24) luego de analizar un ECA. (Fig.2) La tasa de implantación reportada en los estudios de cohorte no mostró diferencias entre los grupos del subgrupo de bajo riesgo, mientras que en el de alto riesgo resultó ser mayor en el grupo PGT-A respecto al control (RR 1,98 IC95% 1,46-2,68). (Fig.3)

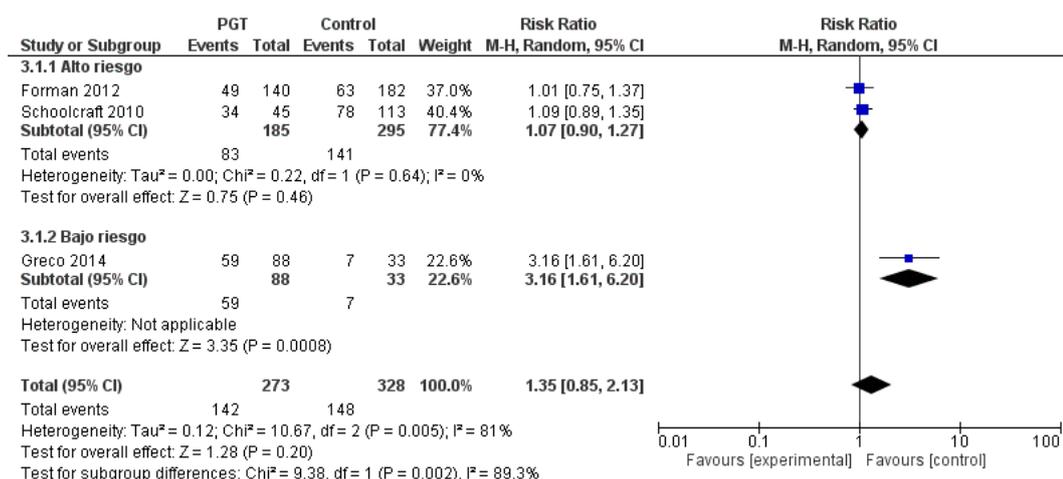


Figura 1- Estudios de cohorte. Análisis de subgrupo para el resultado “recién nacido vivo” según sean provenientes de poblaciones de bajo o alto riesgo de falla en el tratamiento de fertilización asistida.

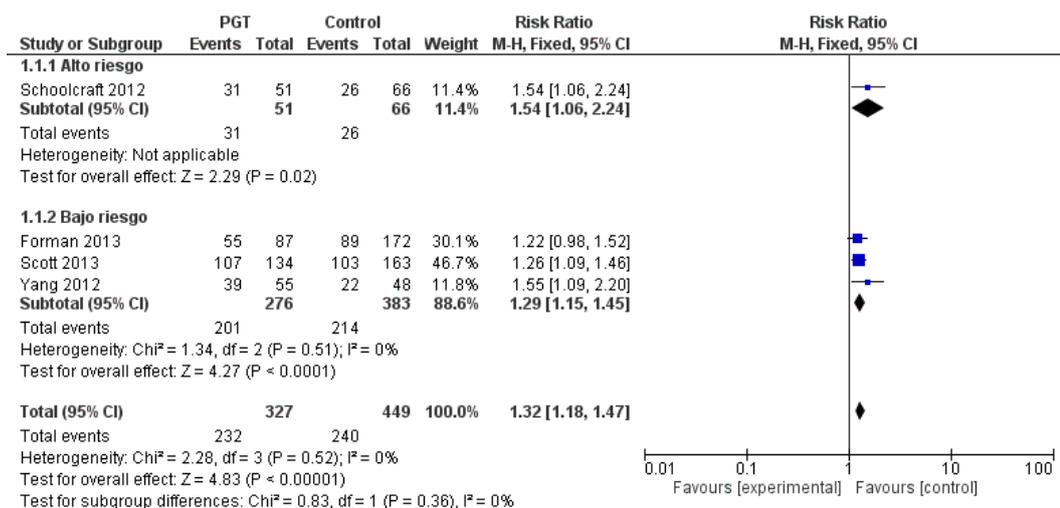


Figura 2- Estudios controlados aleatorizados. Análisis de subgrupo para el resultado “tasa de implantación” según sean provenientes de poblaciones de bajo o alto riesgo de falla en el tratamiento de fertilización asistida.

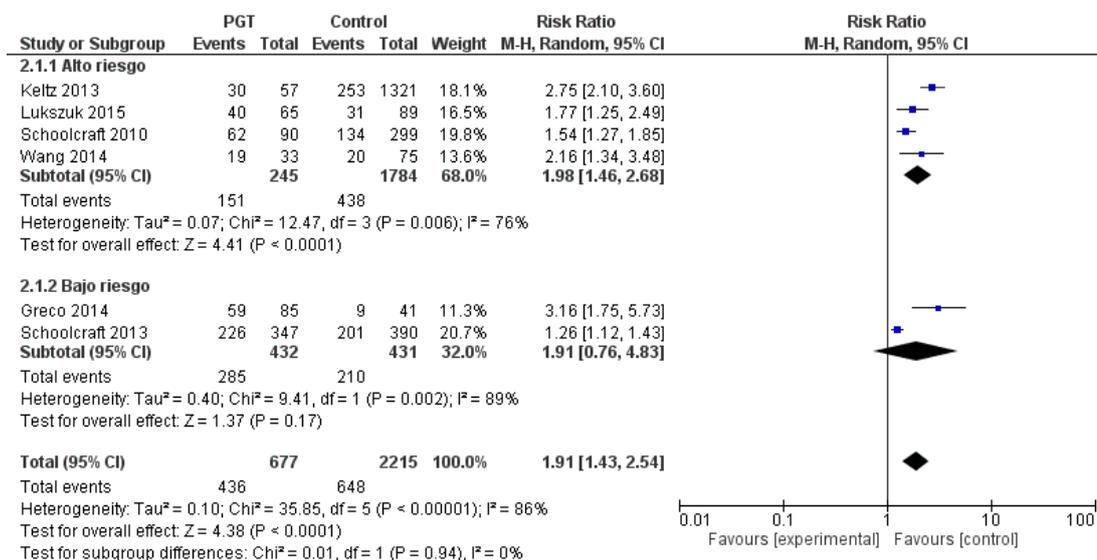


Figura 3- Estudios de cohorte. Análisis de subgrupo para el resultado “tasa de implantación” según sean provenientes de poblaciones de bajo o alto riesgo de falla en el tratamiento de fertilización asistida.

Rubio y col. en 2017 realizan un ECA en 205 parejas con edad materna avanzada (38 a 43 años) cuyos embriones fueron aleatorizados a realizar la detección de aneuploidía mediante aCGH (n=100) y mediante análisis morfológico en el grupo control (n=105).<sup>27</sup> Ambos grupos fueron similares en cuanto a las características epidemiológicas de sus progenitores (edad materna, antecedente de abortos espontáneos, parámetros del espermograma y fallas en tratamientos previos). El porcentaje de ciclos en los que se logró realizar la transferencia embrionaria fue significativamente menor en el grupo PGT-A que en el grupo control (68% versus 90,5%, p=0,001), sin embargo por cada transferencia realizada, el porcentaje de embarazos a término fue mayor en el grupo con diagnóstico preimplantacional que en el grupo control, de forma estadísticamente significativa (52,9% versus 24,2%, p=0,002) con un aborto espontáneo en el grupo PGT-A y 16 en el grupo control. El tiempo hasta alcanzar el embarazo fue de 7,7 semanas en el grupo PGT-A mientras que en el grupo control fue de 14,9 semanas.

Kang y col. en 2016 realizan el análisis retrospectivo de un grupo de pacientes cuyos embriones fueron estudiados mediante PGT-A (aCGH) (n=274 ciclos) y un grupo pareado control sin PGT-A (n=863 ciclos) analizando por separado los resultados obtenidos en pacientes menores de 37 años y mayores o iguales a 37 años.<sup>28</sup> Con excepción del número de embarazos, abortos y tratamientos de fertilidad previos, que fue mayor en el grupo  $\geq 37$  años, las demás características demográficas de ambos grupos fueron similares. Se evaluó en forma primaria la tasa de embarazo clínico y secundariamente la tasa de recién nacidos vivos como resultados principales. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados obtenidos entre ambos grupos en la franja de mujeres menores de 37 años. En las mujeres  $\geq 37$  años, la tasa de implantación fue mayor en quienes realizaron PGT-A (n=60) que en el grupo control (n=216) en transferencias de embrión único (0,62+/-0,49 versus 0,37+/-0,49, p=0.04, OR:3,86 IC95% 1,25-11,9). En transferencias de dos embriones la diferencia no fue estadísticamente significativa. El OR de alcanzar un nacido vivo por transferencia fue 8,2 veces mayor cuando se utilizó PGT-A (IC 95% 2,28-29,5) que cuando no se lo empleó. Al analizar la tasa de implantación y la tasa de recién nacido vivo, ya no por cada transferencia sino por cada ciclo de fertilización iniciado, en el grupo de mujeres mayores o iguales a 37 años, estas diferencias observadas se hacían no significativas.

### **5.2 Evaluaciones de la tecnología sanitaria**

No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitaria de diagnóstico genético preimplantacional en tratamientos de fertilidad asistida.

### **5.3 Costos de la tecnología**

En la Argentina el costo de realizar PGT-A mediante NGS se estima en AR\$ 12.120 (pesos argentinos Octubre/2017) equivalentes a aproximadamente U\$S 700 (dólares estadounidenses Octubre/2017) por cada embrión.<sup>29</sup> La costo efectividad de la tecnología fue evaluada en 2017 por Collins y col. en Estados Unidos mediante la construcción de un árbol decisión de un ciclo de FIV en mujeres  $\geq 37$  años con y sin la opción de realizar PGT-A y en el que se alcance al menos un embrión en estadio de blastocisto. Incorporaron las probabilidades y costos según datos de la literatura. La tasa de costo efectividad incremental por cada nacido vivo adicional utilizando PGT-A fue de 105.489 dólares estadounidenses.<sup>30</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.

Los financiadores estatales de la Argentina y Latinoamérica consultados no mencionan o no brindan cobertura al PGT-A. Financiadores estatales de Australia y el Reino Unido brindan cobertura para el diagnóstico genético preimplantacional con el objeto de diagnosticar anomalías genéticas embrionarias cuando hubieran antecedentes paternos y/o rastreo de aneuploidías en parejas con alto riesgo de falla del tratamiento de fertilidad. Las guías de práctica clínica consultadas mencionan el uso de la tecnología para el diagnóstico de anomalías cromosómicas numéricas y mutaciones.<sup>31-43</sup>

Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

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

	Financiador o Institución	País	Año	Rastreo de aneuploidía en parejas de bajo riesgo	Rastreo de aneuploidía en parejas de alto riesgo	Diagnóstico de mutación genética
Políticas de Cobertura	ARGENTINA					
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR)(#) <sup>31</sup>	Argentina	2017	NM*	NM*	NM*
	Ley Nº26.862 <sup>26</sup>	Argentina	2013	NM	NM	NM
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA					
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS <sup>44</sup>	Brasil	2017	NM	NM	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar <sup>45</sup>	Brasil	2017	NM	NM	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#) <sup>32</sup>	Chile	2017	NM*	NM*	NM*
	POS (#) <sup>33</sup>	Colombia	2017	NM*	NM*	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#) <sup>34</sup>	Uruguay	2017	NM*	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES					
	Department of Health <sup>35</sup>	Australia	2015	No	Sí†	Sí†
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) <sup>46</sup>	Canada	2017	NM	NM	NM
	Haute Autorité de Santé (HAS) <sup>47</sup>	Francia	2006	NM	NM	NM
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) <sup>48</sup>	EE.UU.	2017	NM	NM	NM
	Aetna <sup>36</sup>	EE.UU.	2017	No	Sí	Sí
	Anthem <sup>37</sup>	EE.UU.	2017	No	Sí ‡	Sí
Cigna <sup>38</sup>	EE.UU.	2014	No	Sí‡	Sí ‡	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <sup>39</sup>	Reino Unido	2013	No	Sí‡	Sí‡	
Guías de práctica	European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Preimplantational Genetic Diagnosis-PGD consortium best practice guidelines. <sup>40</sup>	Europa	2010	No	Sí	Sí
	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Preimplantation Genetic Diagnosis and Screening. <sup>41</sup>	Canadá	2015	No	Sí	Sí
	Advisory Committee on Assisted Reproductive Technology Guidelines on Preimplantation Genetic Diagnosis with Human Leucocyte Antigen Tissue Typing. <sup>42</sup>	Nueva Zelanda	2014	No	Sí	Sí
	Sociedad Española de Fertilidad. Guía de buenas prácticas en diagnóstico genético preimplantacional. <sup>43</sup>	España	2016	No	Sí	Sí

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. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM\*" en color rojo.

†: la cobertura se encuentra sujeta a aprobación según cada caso en particular.

‡: existen ciertos requisitos para su cobertura.

**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

## Informe de Respuesta Rápida

### ***Diagnóstico genético preimplantacional (PGT-A) en tratamientos de reproducción asistida***

*Actualización del documento N° 322*

Fecha de realización: Octubre del 2017

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/>

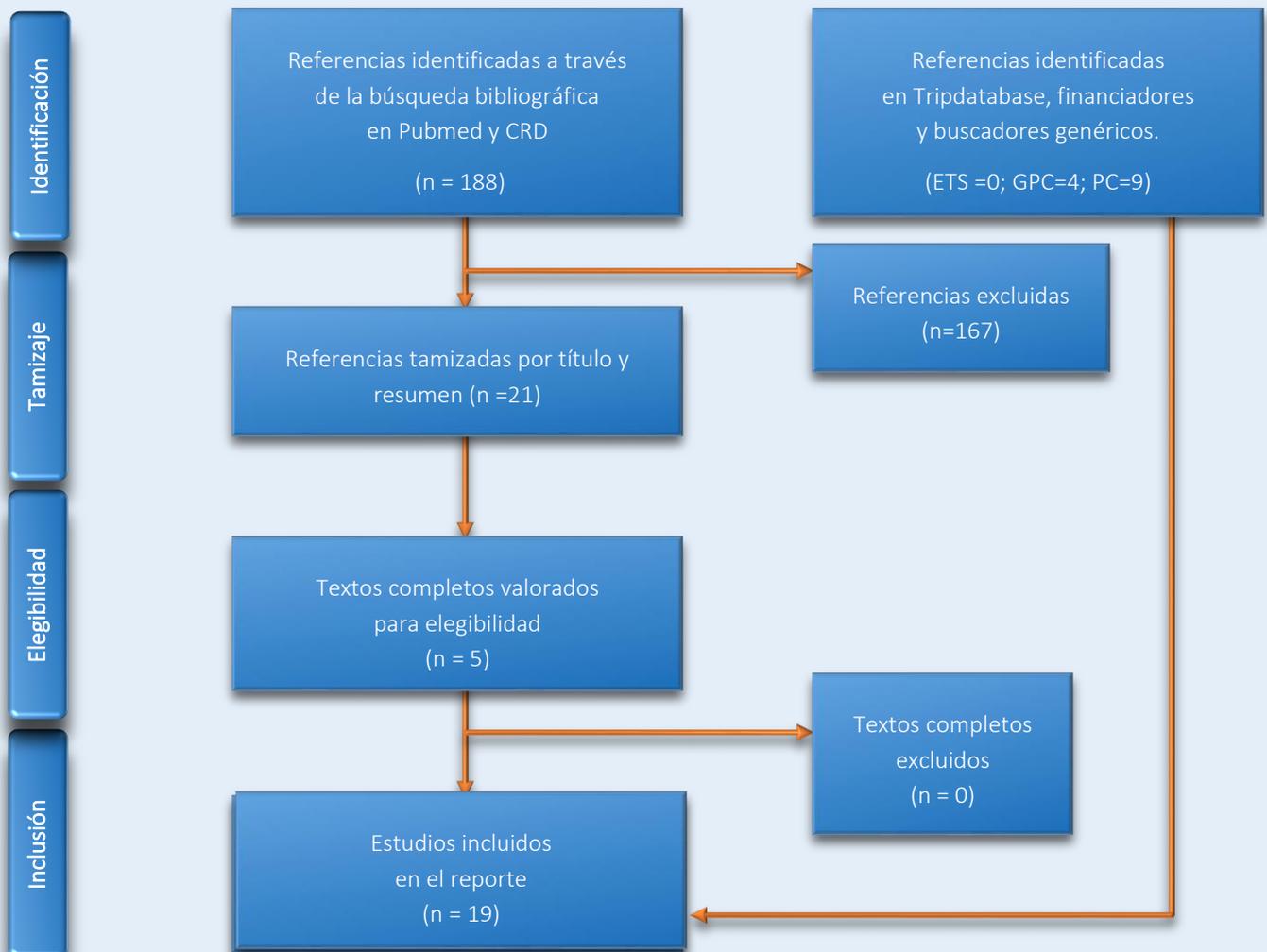
**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

## Anexo I. METODOLOGÍA

Para la búsqueda de información en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

Systematic [sb] AND (Preimplantation Diagnosis[MeSH] OR Preimplantation Genetic[tiab] OR Preimplantation Screening[MeSH] OR Pre-implantation Diagnos\*[tiab] OR Preimplantation Screen\*[tiab] OR Pre-Implantation Srenn\*[tiab] OR Pre-Implantation Genetic[tiab]).

**Figura 4. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados**



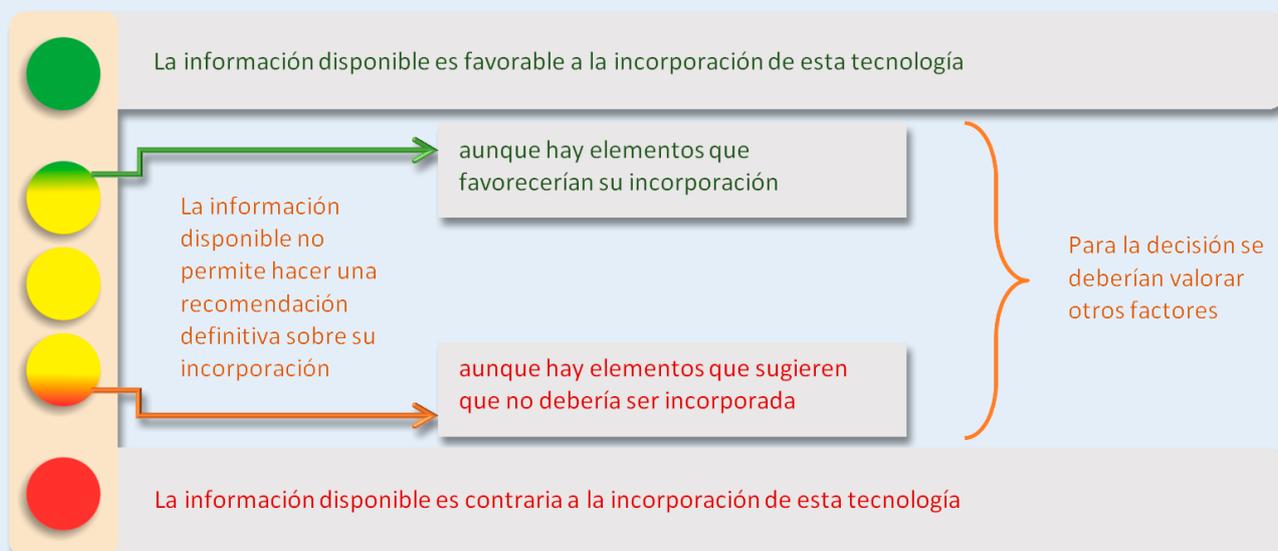
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

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 la 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 se representa en la siguiente escala:



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
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

**Tabla 2. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato**

Calidad de la evidencia (basada en GRADE) <sup>€</sup>	
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.
Beneficio neto (basada en IQWiG) <sup>¥</sup>	
Mayor	Sobrevida (RR ≤0,85) ó Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios / Calidad de vida (RR ≤0,75)
Considerable	Sobrevida (RR >0,85 y ≤ 0,95) Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios / Calidad de vida (RR >0,75 y ≤0,90) Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR ≤0,80)
Menor	Sobrevida (RR >0,95 y < 1) Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios / Calidad de vida (RR >0,90 y <1) Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR >0,80 y ≤0,90)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.
Costo-efectividad e impacto presupuestario (desarrollado por IECS)	
Razonable	Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo en Argentina y no hay motivos para pensar en un impacto presupuestario / organizacional elevado (sobre todo porque no aplica a una población grande) ó El impacto presupuestario esperado es pequeño, no es un costo alto en relación a su comparador, afecta a una población pequeña y la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo hace creer que podría ser costo-efectivo.
Incierto	No cumple criterios para Razonable o para No razonable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No razonable	Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad, hay motivos para pensar que NO sería costo-efectivo en Argentina (el costo es alto en relación a su comparador, y además la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo no parece razonable).

<sup>€</sup>Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ : British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926.

<sup>¥</sup> 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/>

<sup>‡</sup>Haynes RB, et.al. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2005;330(7501):1179.

**ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA:**

**"Diagnóstico genético preimplantacional (PGT-A) versus análisis morfológico embrionario en tratamientos de reproducción asistida en parejas sin edad materna avanzada ni antecedentes de fallas en tratamientos previos de reproducción asistida"**

*Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.*

**SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO**

Ej: Parejas que realizan tratamientos de fertilidad asistida de alta complejidad como fertilización in vitro y/o ICSI.

**DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN**

Estudio genético preimplantacional de la totalidad de los cromosomas del embrión en estadio de blastocito mediante aCGH, qPCR,NGS o PGS.

**REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA**

La pareja debe cumplir con los criterios de indicación de realización de tratamientos de alta complejidad de fertilización asistida según certificado médico e historia clínica del médico que asista en el tratamiento.

## "Diagnóstico genético preimplantacional (PGT-A) versus análisis morfológico embrionario en tratamientos de reproducción asistida en parejas con edad materna avanzada o antecedentes de fallas en tratamientos previos de reproducción asistida"



### SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Ej: Parejas que realizan tratamientos de fertilidad asistida de alta complejidad como fertilización in vitro y/o ICSI.



### DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Estudio genético preimplantacional de la totalidad de los cromosomas del embrión en estadio de blastocito mediante aCGH, qPCR, NGS o PGS.



### REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Para la cobertura del diagnóstico genético preimplantacional, se deberán cumplir con los siguientes requisitos:

- La pareja debe cumplir con los criterios de indicación de realización de tratamientos de alta complejidad de fertilización asistida según certificado médico e historia clínica del médico que asista en el tratamiento y presentar una o más de las siguientes condiciones:
- Edad de la mujer mayor o igual a 37 años de edad.
- Antecedentes de dos o más abortos tempranos (antes del tercer mes de gestación).
- Antecedentes de fallas en la implantación en tres o más intentos de fertilización asistida de alta complejidad mediante embrio-transferencia.
- Mala calidad espermática basada en parámetros de concentración espermática, motilidad y morfología.
- Ambos de los integrantes de la pareja se saben portadores de un desorden genético recesivo de único gen.
- Uno de los integrantes de la pareja tiene el diagnóstico o es portador de un desorden genético de característica dominante o ligado al cromosoma X.
- Uno de los integrantes de la pareja posee una traslocación balanceada (recíproca) o no balanceada (Robertsoniana).
- La pareja tiene el antecedente de haber tenido un hijo con alguna enfermedad genética o aneuploidía.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cui W. Mother or nothing: the agony of infertility. *Bulletin of the World Health Organization*. 2010;88(12):881-882.
2. Mackey M. Registro argentino de fertilización asistida años 2004-2014. Presentación en XVII Congreso Argentino de Medicina Reproductiva. SAMeR 2016. <http://www.samer.org.ar/pdf/ULTIMA-RESENTACION-DEFINITIVA.pdf> Date accessed September 2017. 2016.
3. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Diagnostico y tratamiento de blefaritis. 2010. [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/529\\_GPC\\_Blefaritis/GER\\_Blefaritis.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/529_GPC_Blefaritis/GER_Blefaritis.pdf). Accessed 2 octubre 2017.
4. Fragouli E, Wells D, Delhanty JD. Chromosome abnormalities in the human oocyte. *Cytogenetic and genome research*. 2011; 133(2-4):107-18.
5. Chen M, Wei S, Hu J, Quan S. Can Comprehensive Chromosome Screening Technology Improve IVF/ICSI Outcomes? A Meta-Analysis. *PLoS one*. 2015;10(10):e0140779.
6. Alfarawati S, Fragouli E, Colls P, et al. The relationship between blastocyst morphology, chromosomal abnormality, and embryo gender. *Fertility and sterility*. 2011;95(2):520-524.
7. Dayal MB, Gindoff PR, Sarhan A, Dubey A, Peak D, Frankfurter D. Effects of triploidy after intracytoplasmic sperm injection on in vitro fertilization cycle outcome. *Fertility and sterility*. 2009;91(1):101-105.
8. Bromer JG, Seli E. Assessment of embryo viability in assisted reproductive technology: shortcomings of current approaches and the emerging role of metabolomics. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2008;20(3):234-241.
9. Bay B, Ingerslev HJ, Lemmen JG, Degn B, Rasmussen IA, Kesmodel US. Preimplantation genetic diagnosis: a national multicenter obstetric and neonatal follow-up study. *Fertility and sterility*. 2016;106(6):1363-1369.e1361.
10. Brezina PR, Anchan R, Kearns WG. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: what technology should you use and what are the differences? *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2016;33(7):823-832.
11. Dahdouh EM, Balayla J, Garcia-Velasco JA. Comprehensive chromosome screening improves embryo selection: a meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2015;104(6):1503-1512.
12. Harper JC. Preimplantation genetic screening. *Journal of medical screening*. 2017;969141317691797.
13. R. A. Anderson and S. Pickering, "The current status of preimplantation genetic screening: British Fertility Society Policy and Practice Guidelines.," *Hum. Fertil. (Camb)*, vol. 11, no. 2, pp. 71-5, Jun. 2008.
14. American Society of Reproductive Medicine (ASRM), "Preimplantation genetic testing: a Practice Committee opinion.," *Fertil. Steril.*, vol. 90, no. 5 Suppl, pp. S136-43, Nov. 2008.
15. J. Harper, E. Coonen, M. De Rycke, F. Fiorentino, J. Geraedts, V. Goossens, G. Harton, C. Moutou, T. Pehlivan Budak, P. Renwick, S. Sengupta, J. Traeger-Synodinos, and K. Vesela, "What next for preimplantation genetic screening (PGS)? A position statement from the ESHRE PGD Consortium Steering Committee.," *Hum. Reprod.*, vol. 25, no. 4, pp. 821-3, Apr. 2010.
16. S. Mastenbroek, M. Twisk, J. van Echten-Arends, B. Sikkema-Raddatz, J. C. Korevaar, H. R. Verhoeve, N. E. A. Vogel, E. G. J. M. Arts, J. W. A. de Vries, P. M. Bossuyt, C. H. C. M. Buys, M. J. Heineman, S. Repping, and F. van der Veen, "In vitro fertilization with preimplantation genetic screening.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 357, no. 1, pp. 9-17, Jul. 2007.
17. R. T. Scott, K. M. Upham, E. J. Forman, T. Zhao, and N. R. Treff, "Cleavage-stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation potential while blastocyst biopsy does not: a randomized and paired clinical trial.," *Fertil. Steril.*, vol. 100, no. 3, pp. 624-30, Sep. 2013.
18. N. R. Treff, X. Tao, K. M. Ferry, J. Su, D. Taylor, and R. T. Scott, "Development and validation of an accurate quantitative real-time polymerase chain reaction-based assay for human blastocyst comprehensive chromosomal aneuploidy screening.," *Fertil. Steril.*, vol. 97, no. 4, pp. 819-24, Apr. 2012.
19. N. R. Treff, B. Levy, J. Su, L. E. Northrop, X. Tao, and R. T. Scott, "SNP microarray-based 24 chromosome aneuploidy screening is significantly more consistent than FISH.," *Mol. Hum. Reprod.*, vol. 16, no. 8, pp. 583-9, Aug. 2010.
20. N. R. Treff and R. T. Scott, "Four-hour quantitative real-time polymerase chain reaction-based comprehensive chromosome screening and accumulating evidence of accuracy, safety, predictive value, and clinical efficacy.," *Fertil. Steril.*, vol. 99, no. 4, pp. 1049-53, Mar. 2013.
21. Maxwell SM, Colls P, Hodes-Wertz B, et al. Why do euploid embryos miscarry? A case-control study comparing the rate of aneuploidy within presumed euploid embryos that resulted in miscarriage or live birth using next-generation sequencing. *Fertility and sterility*. 2016;106(6):1414-1419.e1415.
22. Munne S, Wells D. Detection of mosaicism at blastocyst stage with the use of high-resolution next-generation sequencing. *Fertility and sterility*. 2017;107(5):1085-1091.

23. Vera-Rodriguez M, Rubio C. Assessing the true incidence of mosaicism in preimplantation embryos. *Fertility and sterility*. 2017;107(5):1107-1112.
24. Weissman A, Shoham G, Shoham Z, Fishel S, Leong M, Yaron Y. Chromosomal mosaicism detected during preimplantation genetic screening: results of a worldwide Web-based survey. *Fertility and sterility*. 2017;107(5):1092-1097.
25. Bayefsky MJ. Comparative preimplantation genetic diagnosis policy in Europe and the USA and its implications for reproductive tourism. *Reproductive biomedicine & society online*. 2016;3:41-47.
26. Ley 26.862, año 2013. Reproducción Medicamentada Asistida InfoLEG - Ministerio de Economía y Finanzas Públicas - Argentina. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/215000-219999/216700/norma.htm>. Date Accessed September 2017.
27. Rubio C, Bellver J, Rodrigo L, et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study. *Fertility and sterility*. 2017;107(5):1122-1129.
28. Kang HJ, Melnick AP, Stewart JD, Xu K, Rosenwaks Z. Preimplantation genetic screening: who benefits? *Fertility and sterility*. 2016;106(3):597-602.
29. Banco de la Nación Argentina. Cotización de billetes. <http://www.bna.com.ar/>. Date Accessed September 2017.
30. Collins SC, Xu X, Mak W. Cost-effectiveness of preimplantation genetic screening for women older than 37 undergoing in vitro fertilization. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2017.
31. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Único de Reintegro (S.U.R) <https://www.boletinoficial.gob.ar/#!DetalleNorma/158769/20170208>. Date Accessed September 2017.
32. Superintendencia de Servicios en Salud. Garantías Explícitas en Salud AUGÉ-GES. Chile. <http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-propertyvalue-3130.html>. Date Accessed September 2017.
33. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan de Beneficios en Salud (POS) Colombia <http://www.minsalud.gov.co/salud/POS/mi-plan/Paginas/Mi-Plan.aspx>. Date Accessed September 2017.
34. Fondo Nacional de Recursos de Uruguay. <http://www.fnr.gub.uy>. Date Accessed September 2017.
35. Australian Government. Department of Health. Medical Services Advisory Committee (MSAC). Assessment of preimplantation genetic diagnosis. MSAC application 1165. Año 2015. [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/content/3581DFD24D108D6ACA25801000123BD0/\\$File/1165-AssessmentReport-FINAL-accessible.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/content/3581DFD24D108D6ACA25801000123BD0/$File/1165-AssessmentReport-FINAL-accessible.pdf) Date Accessed September 2017.
36. AETNA Invasive Prenatal Diagnosis of Genetic Diseases. Medical Clinical Policy Bulletins number 0358. Año 2017 [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/300\\_399/0358.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/300_399/0358.html). Date Accessed September 2017.
37. ANTHEM Preimplantation Genetic Diagnosis Testing. Policy number: GENE.00002. Año 2017 [https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp\\_pw\\_a049872.htm](https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_a049872.htm). Date Accessed September 2017.
38. Cigna Medical Coverage Policy number 0108. Preimplantation genetic diagnosis. Año 2014 [https://www.supercoder.com/webroot/upload/general\\_pages\\_docs/document/mm\\_0108\\_coveragepositioncriteria\\_preimplantation\\_genetic\\_diagnosis.pdf](https://www.supercoder.com/webroot/upload/general_pages_docs/document/mm_0108_coveragepositioncriteria_preimplantation_genetic_diagnosis.pdf) Date Accessed September 2017.
39. National Health Service (NHS) Commissioning Board. Clinical Commissioning Policy: Pre-implantation Genetic Diagnosis (PGD). Reino Unido. Año 2013. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/e01-p-a.pdf>. Date Accessed September 2017.
40. Harton G, Braude P, Lashwood A, et al. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for organization of a PGD centre for PGD/preimplantation genetic screening. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2011;26(1):14-24.
41. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Okun N, Sierra S. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014 Jan;36(1):64-83.
42. Advisory Committee on Assisted Reproductive Technology (ACART). Guidelines on Preimplantation Genetic Diagnosis with Human Leucocyte Antigen Tissue Typing. Nueva Zelanda. Año 2014. <https://acart.health.govt.nz/publications-and-resources/guidelines-and-advice-issued-ecart/guidelines-preimplantation-genetic-0>. Date Accessed September 2017.
43. Bustamante-Aragón, A; Fernández, E; Peciña, A; Rueda, J; Ramos, C; Giménez, C; Monfort, S; Rubio, C. Guía de buenas prácticas en diagnóstico genético preimplantacional. *Medicina Reproductiva y Embriología Clínica* 2016. Vol 3 (2), 104-111.
44. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) <http://conitec.gov.br>. Date Accessed September 2017.
45. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) Brasil. <http://www.ans.gov.br/>. Date Accessed September 2017.
46. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH. Canada <https://www.cadth.ca/>. Date Accessed September 2017.
47. Haute Autorité de Santé. Francia. <http://has-sante.fr> Date Accessed September 2017.
48. Centers for Medicare and Medicaid Services. <https://www.cms.gov/>. Date Accessed September 2017.