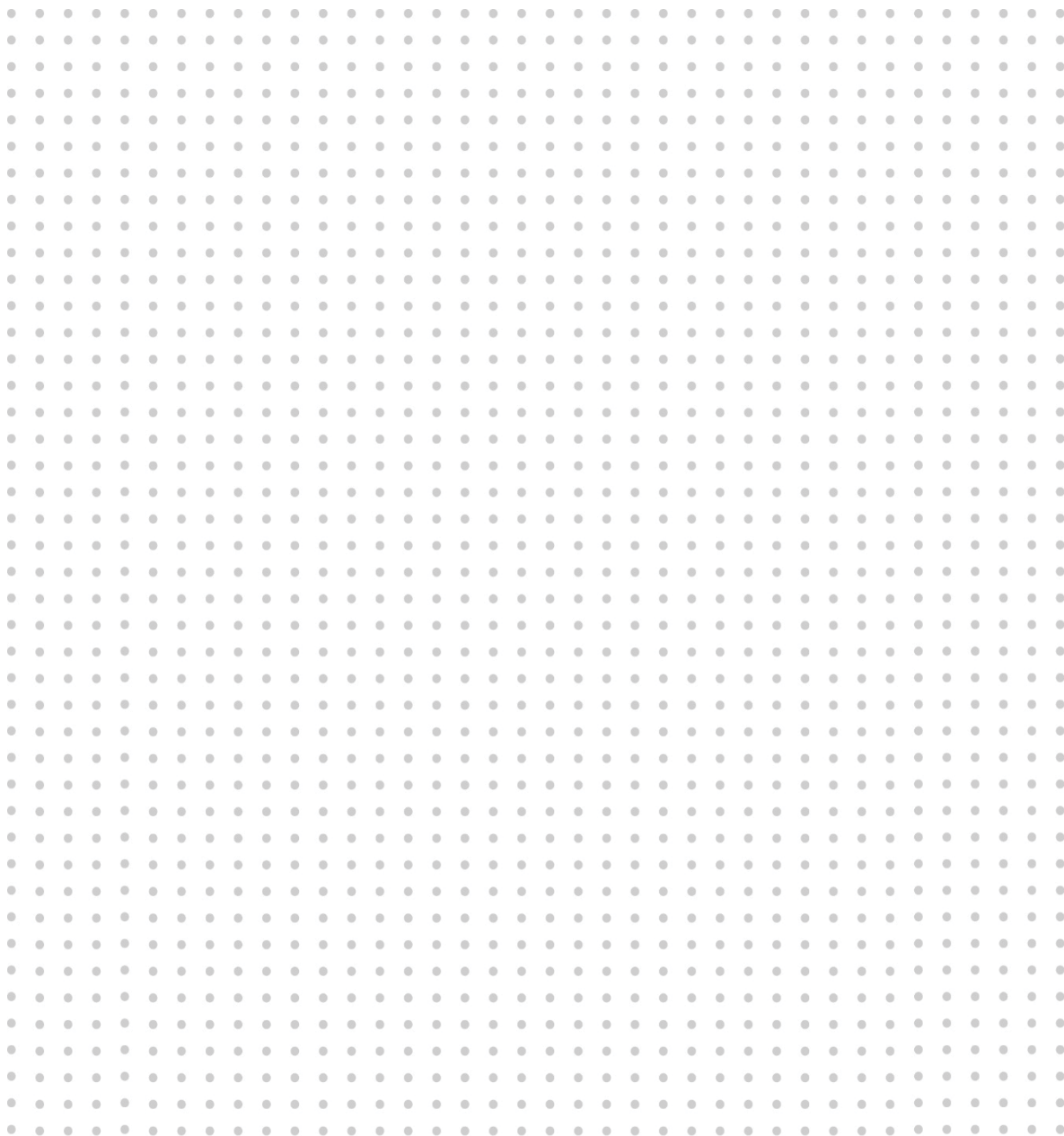




INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Fenilcetonuria

Tecnología Sanitaria Evaluada: Sapropterina

Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de Tecnologías
Sanitarias y Salud Basada en Evidencia

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.
Ley Nº 20.850. "Ley Ricarte Soto".

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible Fenilcetonuria.
Santiago, MINSAL 2017.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de
diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: 2017



ÍNDICE

1. SOLICITUD	4
2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA	4
3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS	4
4. RESUMEN EJECUTIVO	5
Eficacia de los tratamientos	5
Evaluación Económica.....	5
5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	7
Diagnóstico e identificación de subgrupos	7
6. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS	8
Sapropterina	8
7. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO	9
Pertinencia de la indicación	9
Seguridad	9
Umbral	9
Disponibilidad del Fondo	9
8. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS	11
Resultados de la búsqueda de evidencia	11
Resumen de resultados.....	12
9. ANÁLISIS ECONÓMICO	14
Resultados y descripción de evidencia encontrada	14
Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria.....	15
Acuerdos de Riesgo Compartido.....	16
Precio Máximo Industrial	16
Impacto Presupuestario	17
10. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES	18
11. REPERCUSIONES ETICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	18
12. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN	19
13. CONCLUSIÓN	20
REFERENCIAS	21
ANEXO SEGURIDAD	24
Resumen del perfil de seguridad	24
Tabla de reacciones adversas.....	24

FENILCETONURIA

1. SOLICITUD

Fenilcetonuria –Sapropterina.

2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Fenilcetonuria.

3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Sapropterina.

4. RESUMEN EJECUTIVO

La fenilcetonuria es una enfermedad congénita del metabolismo, causada en la mayoría de los casos por el déficit de la enzima hepática fenilalanina hidroxilasa (1,2), responsable de transformar la fenilalanina a tirosina, esto da como resultado concentraciones elevadas de fenilalanina y sus metabolitos, fenilacetato y fenilactato en sangre. Además la fenilalanina tendrá interferida su vía de transformación en tirosina, ya que la fenilalanina hidroxilasa no se habrá formado bien, lo que se traduce en un retardo mental. La incidencia de fenilcetonuria es de 13.500 a 19.000 nacimientos en EEUU (2).

Eficacia de los tratamientos

La información sobre los efectos de la Sapropterina está basada en dos estudios. El resumen de los resultados es el siguiente.

Los resultados arrojan que existe un beneficio del tratamiento de la Fenilcetonuria con Sapropterina para pacientes que responden a la misma. El tratamiento resultó eficaz en disminuir considerablemente la concentración de Fenilalanina en sangre (3,4) y una tolerancia mayor a la misma (3).

A pesar de lo anterior, cabe destacar que es necesario estudios que consideren la efectividad de la Sapropterina en el largo plazo, que estudie desenlaces finales y no solo intermedios. A pesar de que existen estudios que consideran un período relativamente largo de estudio (5), dando indicios de buenos resultados del tratamiento con Sapropterina, se necesitan estudios que aborden la investigación con mayor control sobre la población (ensayos aleatorios controlados) para evaluar la efectividad en el largo plazo con mayor certeza.

Es también importante mayor investigación que genere evidencia sobre los efectos del tratamiento según sea la severidad de la enfermedad, ya que los estudios encontrados no permiten tales aseveraciones.

Evaluación Económica

Se encontró una evaluación económica para sapropterina y dos reportes del CADTH y NHS. La evaluación económica corresponde a un análisis de costo-utilidad, realizado en Egipto (6), donde

se compara Sapropterina versus dieta libre de fenilalanina en pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria. Los autores concluyen que Sapropterina, en Egipto, no presenta una buena relación precio-calidad en comparación a dieta libre de fenilalanina. El impacto presupuestario supera la disponibilidad del fondo, por lo que no se continúa con la evaluación.

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable / No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Fenilcetonuria	Sapropterina	Si	No favorable	Impacto presupuestario	Supera la disponibilidad del Fondo

5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La fenilcetonuria es una enfermedad congénita del metabolismo, causada en la mayoría de los casos por el déficit de la enzima hepática fenilalanina hidroxilasa (7) (8), responsable de transformar la fenilalanina a tirosina, esto da como resultado concentraciones elevadas de fenilalanina y sus metabolitos, fenilacetato y fenilactato en sangre. Además, la fenilalanina tendrá interferida su vía de transformación en tirosina, ya que la fenilalanina hidroxilasa no se habrá formado bien, lo que se traduce en un retardo mental. La incidencia de fenilcetonuria es de 13.500 a 19.000 nacimientos en EE.UU (8).

Las manifestaciones clínicas de la fenilcetonuria en los recién nacidos son raras, en general son asintomáticos y no puede causar síntomas hasta la infancia temprana. En los pacientes no tratados la enfermedad se manifiesta con la incapacidad intelectual, un área de cognición que es particularmente afectada es la función ejecutiva (9) (10). Otros hallazgos incluyen anomalías de la marcha y postura (11).

Diagnóstico e identificación de subgrupos

Método diagnóstico

Nivel plasmático de fenilalanina, el diagnóstico de fenilcetonuria se basa en el hallazgo de una concentración sérica elevada de fenilalanina. Las elevaciones de la sangre pueden ser muy altas (mayor a 20 mg/dl, 1200 micromol/L) en pacientes con deficiencia completa de fenilalanina hidroxilasa (12).

Identificación de subgrupos

Pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria

Alternativas Disponibles

Dieta

Sustituto proteico y Alimentos hipoprotéicos.

6. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Sapropterina: es una versión sintética de la 6R-BH4 natural, que es un cofactor de las hidrolasas de fenilalanina, tirosina y triptófano. La justificación de la administración de sapropterina en pacientes con fenilcetonuria que responde a BH4 (tetrahidrobiopterina) es aumentar la actividad de la fenilalanina hidroxilasa defectuosa y así aumentar o restituir el metabolismo oxidativo de la fenilalanina lo suficiente para reducir o mantener los niveles plasmáticos de fenilalanina, evitar o reducir aún más la acumulación de fenilalanina y aumentar la tolerancia a la ingesta de fenilalanina en la dieta. La justificación de la administración de la administración de sapropterina en pacientes con deficiencia de BH4 es restituir los niveles deficitarios, restableciendo la actividad de la fenilalanina hidroxilasa (EMA).

Sapropterina

Registro e indicación

Sapropterina está indicado para reducir la concentración de fenilalanina en sangre en pacientes con hiperfenilalaninemia debido a la fenilcetonuria que responde a tetrahidrobiopterina (BH4). Se debe usar en conjunto con una dieta restringida en fenilalanina. Tiene registro en el Instituto de Salud Pública.

Presentación

Sapropterina: comprimidos dispersables de 100 mg. (F-18784/16)

Laboratorio

Sapropterina (Kuvalla®): laboratorio Biomarin Chile SPA.

Posología

Sapropterina: La dosis inicial, en pacientes adultos y pediátricos es de 10 mg/kg de peso, una vez al día. La dosis diaria calculada en base al peso corporal debe redondearse al múltiplo de 100 más próximo. Generalmente la dosis se ajusta entre 5 y 20 mg/kg/día, para alcanzar y mantener los niveles plasmáticos de fenilalanina adecuados (13).

7. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Pertinencia de la indicación

De acuerdo a esto el tratamiento evaluado cumple, ya que cuenta con el registro en el Instituto de Salud Pública.

Seguridad

El perfil de seguridad para cada tratamiento evaluado se adjunta en el “Anexo Seguridad”. La información contenida en este anexo corresponde a la reportada en la ficha técnica de la Agencia Europea del Medicamento, que se actualiza a con los reportes de reacciones adversas observadas luego de la comercialización del medicamento.

Umbral

De acuerdo a esto el tratamiento evaluado cumple, ya que es superior al umbral nacional de alto costo, establecido conforme a lo dispuesto en el artículo 6° de la ley N°20.850 (\$2.418.399).

Disponibilidad del Fondo

Para efectos del cálculo de este criterio de ingreso, la disponibilidad del fondo se estimó al alza con un fondo disponible calculado de \$13.000 MM de pesos, con el fin de evitar declarar como no evaluables intervenciones en las que posteriormente pudiera constatarse un impacto presupuestario inferior a lo disponible. Lo anterior, en espera de la holgura presupuestaria informada por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda, el que finalmente fue informado a través de Oficio N°1844, de 26 de octubre de 2017, estableciendo que ésta es de **\$9.869** millones para 2018.

De este modo, en una primera instancia con una estimación de holgura al alza efectuada por el Ministerio de Salud, el tratamiento de Sapropterina cumplió con este criterio de no sobrepasar la disponibilidad del Fondo, ya que, como se detalla en el acápite Análisis Económico, el impacto presupuestario es de **\$9.914.180.638** millones de pesos.

De este modo entonces, con la holgura presupuestaria informada por la Dirección de Presupuesto del Ministerio de Hacienda (DIPRES), el tratamiento no cumple con este criterio, establecido en el inciso final del artículo 6°, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud.

El impacto presupuestario del tratamiento incluido en esta evaluación es analizado en más detalle en la sección Análisis Económico de este informe.

Conclusión criterios de ingreso

Conforme a lo ya señalado, de modo de asegurar que las evaluaciones de los diagnósticos y tratamientos solicitados se realizaran oportunamente, este Ministerio de Salud, a la espera de la información que entregaría DIPRES, estimó al alza la holgura presupuestaria para el año 2018. Sobre esta base, se dictó con fecha 5 de septiembre de 2017, la Resolución N°1062, de Subsecretario de Salud Pública, iniciando entre otros, el proceso de evaluación para Sapropterina.

De este modo, se inició el proceso de evaluación para el tratamiento de la especie. En ese intertanto, llegó el citado oficio de la Dirección de Presupuesto del Ministerio de Hacienda, emitido el 26 de octubre de 2017.

De acuerdo a dicho antecedente y conforme lo dispuesto en el inciso final del artículo 6°, del decreto supremo N°13, del Ministerio de Salud, que aprueba el “reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la ley N° 20.850”, el tratamiento solicitado no cumple con el criterio de ingreso para ser evaluado.

El presente informe incorpora aquellas áreas que a la fecha de recepción del oficio de la DIPRES, ya se habían evaluado, sin perjuicio de lo cual, conforme a lo dispuesto en el artículo 12 del citado reglamento, ésta comprendió hasta el segundo análisis secuencial.

8. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

Se evaluó la eficacia de la sapropterina en pacientes con fenilcetonuria.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se encontraron 3 revisiones sistemáticas relevantes para la pregunta que se está intentando responder.

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada

Cuál es la evidencia.	Se encontraron tres revisiones sistemáticas (14)(15)(16) relevantes para la pregunta que se están intentando responder. Estas revisiones sistemáticas incluyen dos estudios controlados aleatorizados (3)(4). Además, se encontraron otros cinco estudios con diferente diseño (17) (5)(18)(19)(20)
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	Los estudios incluyeron, dependiendo cuál, pacientes adultos y pediátricos, con diferentes niveles de fenilalanina en sangre, y siguiendo tanto dietas restrictas como no restrictas. En particular, en Trefz 2009 se incluyen pacientes pediátricos, mientras que en Levy 2007 tanto pediátricos como adultos.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	Levy: Sapropterina 10mg/kg/día comparado con placebo. Trefz: Sapropterina 20 mg/kg/día comparado con placebo. Vernon 2010: 7 días 10 mg/kg/día, y un incremento en la dosis hasta 20 mg/kg/día, hasta el día 37 para los pacientes que no responden a Sapropterina. Humphrey 2011: NR Lee 2008: incluye 3 fases, triación de dosis, análisis de las dosis, y dosis fijas. Burton 2007: 10 mg/kg/día. Burton 2011: entre 5 y 20 mg/kg/día.
Qué tipo de desenlaces se midieron	Entre los desenlaces encontrados están: Nivel de fenilalanina. Tolerancia a fenilalanina. Nivel de tirosina. Ratio Fenilalanina/tirosina. Variabilidad en niveles de Fenilalanina y tirosina.

A continuación, se presentan las características de estudios controlados aleatorizados reportados por las revisiones sistemáticas consideradas:

Tabla 2. Características de los estudios controlados aleatorizados

Ensayo Clínico	Intervención (N° de personas)	Control (N° de personas)	País
Levy 2007	33	12	Estados Unidos y Europa
Trefz 2009	41	47	Estados Unidos y Europa

Fuente: Elaboración propia

Debido a las diferentes poblaciones usadas o diferencias de diseño de los estudios es que no se puede realizar meta-análisis de los resultados.

En base al reporte de las tres revisiones encontradas se determina que los outcomes relevantes de reportar son: cambio en la concentración de fenilalanina, cambio en tolerancia de fenilalanina.

Resumen de resultados

La información sobre los efectos de la Sapropterina está basada en dos estudios. El resumen de los resultados es el siguiente.

Los resultados arrojan que existe un beneficio del tratamiento de la Fenilcetonuria con Sapropterina para pacientes que responden a la misma. El tratamiento resultó eficaz en disminuir considerablemente la concentración de Fenilalanina en sangre (3,4) y una tolerancia mayor a la misma (3).

A pesar de lo anterior, cabe destacar que es necesario estudios que consideren la efectividad de la Sapropterina en el largo plazo, que estudie desenlaces finales y no solo intermedios. A pesar de que existen estudios que consideran un período relativamente largo de estudio (5), dando indicios de buenos resultados del tratamiento con Sapropterina, se necesitan estudios que aborden la investigación con mayor control sobre la población (ensayos aleatorios controlados) para evaluar la efectividad en el largo plazo con mayor certeza.

Es también importante mayor investigación que genere evidencia sobre los efectos del tratamiento según sea la severidad de la enfermedad, ya que los estudios encontrados no permiten tales aseveraciones.

Tabla 3. Sapropterina para Fenilketonuria
Pacientes: pediátricos y adultos

Comparación: con placebo

Desenlaces	Estudio	Efecto Absoluto ¹		Efecto de tratamiento ²	P-value	Certeza de Evidencia	Qué ocurre
		Sapropterina	Placebo				
Cambio en la concentración de fenilalanina en sangre desde línea de base	Trefz 2009	-148.5 [135.42]	-96.6 [243.6]	-51.9 [-197.27, 93.47]	0.48	Baja 3,4	La Sapropterina podría reducir la concentración de fenilalanina en sangre.
Cambio en la concentración de fenilalanina en sangre desde línea de base	Levy 2007	-235.9 [257]	2.9 [239.5]	-238.8 [-343.09, -134.51]	<0.0000 1	Baja 3,4	La Sapropterina podría reducir la concentración de fenilalanina en sangre.
Diferencia media en concentración de fenilalanina en sangre entre grupos	Trefz 2009			-135.2 [-187.92, -82.48]	<0.0000 1	Baja 3,4	La Sapropterina podría reducir la concentración de fenilalanina en sangre.
Diferencia media en concentración de fenilalanina en sangre entre grupos	Levy 2007			-245 [-349.47, -140.53]	<0.0000 1	Baja 3,4	La Sapropterina podría reducir la concentración de fenilalanina en sangre.
Tolerancia media a fenilalanina suplementaria	Trefz 2009	20.9 [15.4]	2.9 [4]	18 [12.28;23.7 2]		Baja 3,4	La Sapropterina podría aumentar la tolerancia a la fenilalanina.
Diferencia en fenilalanina ingerida total (entre los 2 y 3 meses del inicio del tratamiento)	Trefz 2009	43.8 [24.6]	23.5 [12.6]	20.3 [9.29; 31.31]		Baja 3,4	La Sapropterina podría aumentar la tolerancia a la fenilalanina.
Cambio en tolerancia a fenilalanina entre grupos.	Trefz 2009			17.7 [8.88;26.52]		Baja 3,4	La Sapropterina podría aumentar la tolerancia a la fenilalanina.

¹ Media (Desviación estándar)

² Diferencia de medias [IC 95%]

³ Riesgo de Sesgo (Ver análisis de Sumaraju 2015)

⁴ Muestra Baja

9. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se evaluó económicamente la sapropterina para el tratamiento de personas con fenilcetonuria.

Resultados y descripción de evidencia encontrada

Se encontró una evaluación económica para sapropterina y dos reportes del CADTH y NHS. La evaluación económica corresponde a un análisis de costo-utilidad, realizado en Egipto (6), donde se compara Sapropterina versus dieta libre de fenilalanina en pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria, mediante un modelo de Markov, desde la perspectiva de la aseguradora, en un horizonte temporal de 10 años. Los datos de efectividad fueron obtenidos principalmente de un ensayo controlado aleatorizado y en relación a los costos los autores refieren que se incluyeron, tantos costos directos del tratamiento, así como de las complicaciones de acuerdo a la práctica actual del país del estudio. Se realizaron análisis de sensibilidad unidireccionales para diversos parámetros, sin embargo, estos no mostraron cambios en los resultados. Los autores concluyen que sapropterina, en Egipto, no presenta una buena relación precio-calidad en comparación a dieta libre de fenilalanina.

Tabla 4. Resumen de las evaluaciones económicas publicadas para Sapropterina

Autor (Año)	País Moneda Año	Población	Comparador	Perspectiva	Horizonte Temporal	Costo del Tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
ElSisi G.et al.,2013	Egipto Libra egipcia (2013)	Pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria	Dieta libre de fenilalanina	Sistema de Salud (aseguradora)	10 años	El costo total de sapropterina fue 304,1687 EGP y de dieta libre de fenilalanina de 18,6498 EGP	602,933 EGP/QA LY Más de 3 veces el PIB per cápita en Egipto (57,566 EGP)	Univariado	No se encuentra	Entre 1 y 3 PIB per cápita	Sapropterina no es costo-efectiva cuando se compara con dieta libre de fenilalanina

RCEI: Relación de costo-efectividad incremental

Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria

NHS el año 2011(21) reporta el costo de sapropterina para Inglaterra, mencionando que es un tratamiento que tiene un costo anual entre un rango de £20.000 a £50.000, dependiendo de la dosis, por lo que es poco probable que sea rentable. Refieren que los fabricantes de Sapropterina (Merck serono) calculan que el tratamiento sería adecuado para el 20% de los pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria, por lo que el comité de prescripción de Kent y Medway refieren que Sapropterina no debe tener un financiamiento rutinario para el manejo de la fenilcetonuria.

Por último, CADTH (22), el año 2013, reporta que el fabricante de Kuvan (sapropterina), presentó un análisis de costo-utilidad comparando sapropterina más dieta restringida de fenilalanina versus dieta sola, en niños y adultos con diagnóstico de fenilcetonuria, bajo la perspectiva del pagador público canadiense y con un horizonte de tiempo de 110 años. Sin embargo, el CDR reportó las siguientes limitaciones:

- Incertidumbre con respecto a la duración a largo plazo del efecto de la sapropterina.
- Sobrestimación del riesgo y severidad de los resultados neurocognitivos adversos asociados a un control inadecuado del nivel de fenilalanina, así como el beneficio, en términos de utilidad de la sapropterina.
- El modelo asume los mismos efectos de la sapropterina en pacientes de todas las edades.
- El modelo asumió que los pacientes tratados con sapropterina con fenilalanina controlada tenían mayor utilidad que los controlados por dieta.
- Los costos relacionados con los trastornos neurocognitivos se obtuvieron de un estudio francés.
- El modelo no se ajustó a los criterios de reembolsos propuestos para la sapropterina.

Se realizó un análisis para abordar estas limitaciones y reportan que con cero riesgo de resultados neurocognitivos, sapropterina se asoció con una relación de costo utilidad incremental de \$573,314/QALY versus dieta restringida de fenilalanina sola.

Finalmente el Comité concluye que se realicen investigaciones futuras para demostrar la efectividad de sapropterina en pacientes con fenilcetonuria.

No se encuentra evidencia de que sapropterina esté incorporado en la cobertura pública de países como Argentina, Brasil, Bolivia, Ecuador, Inglaterra, Canadá.

Acuerdos de Riesgo Compartido

La oferta recibida por el laboratorio proveedor de sapropterina ofrece a todos los pacientes que estén diagnosticados con fenilcetonuria el testeo gratuito para evaluar si son respondedores al producto.

Precio Máximo Industrial

El precio máximo de venta al gobierno para Sapropterina se encontró en Brasil, el cual para el año 2016 fue de 1970,68 Reales, el frasco de 30 comprimidos de 100 mg, lo cual a diciembre del año 2016¹ corresponde a 2012,79¹ Reales o \$411.249³. Si se calcula por comprimido el precio de cada uno es de \$13.708. Por ende, el precio de referencia internacional para un frasco de 30 comprimidos de 100 mg. es de \$411.249.

No se encuentra precio en mercado público.

Adicionalmente, se tiene una cotización realizada por laboratorio que asciende a \$388.750 frasco de 30 comprimidos de 100 mg.

Con la información anterior, se calcula que el precio máximo industrial es de \$ 388.750 por frasco de 30 comprimidos de 100 mg.

¹ <http://fxtop.com/es/calculadora-de-inflacion.php?A=1970%2C68&C1=BRL&INDICE=BRCP11986&DD1=01&MM1=06&YYYY1=2016&DD2=31&MM2=12&YYYY2=2016&btnOK=Calcular+equivalente>

Impacto Presupuestario

El número de pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria se obtuvo del Departamento de Nutrición y Alimentos, el cual entregó el número de pacientes registrados en el Programa de Alimentación Complementaria (PNAC) en el subprograma Errores Innatos del Metabolismo (PNAC-EIM) por tramo de edad.

Tabla 5. Número de pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria por tramo de edad.

Tramo de edad (años)	Número de pacientes	Peso promedio por tramo de edad	Año 1	Año 2	Año 3
0 – 5	55	12,3 Kg	\$312.660.513	\$322.064.183	\$331.750.681
5 – 10	51	26,46	\$869.764.700	\$895.924.001	\$922.870.077
10 – 15	51	45,5	\$1.449.607.834	\$1.493.206.669	\$1.538.116.795
15 – 25	132	71,4 kg	\$5.252.696.622	\$5.410.678.282	\$5.573.411.445
> 25	51	71,4 kg	\$2.029.450.968	\$2.090.489.336	\$2.153.363.513

Dado que la dosis diaria de sapropterina se indica de acuerdo al peso, se calculó un peso promedio por cada tramo de edad, de acuerdo a los datos de la Organización Mundial de la Salud y de la Encuesta nacional de Salud 2009-2010.

De acuerdo al precio ofertado por el proveedor para el frasco de sapropterina de 30 tabletas de 100 mg, el costo del tratamiento anual para un total de 340 pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria, entre ellos niños y adultos, es de \$9.914.180.638 millones de pesos para el año 2018, monto que asciende sólo a un 11% para el año 2022, si se estima una incidencia de 1 en 13.500 A 19.000 nacimientos (2). Este monto supera la disponibilidad informada por el Ministerio de Hacienda informado a través de Oficio N°1844, de 26 de octubre de 2017, estableciendo que ésta es de \$9.869 millones para 2018. En conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, no se continúa con la evaluación.

10. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Análisis secuencial no se realiza en conformidad con lo dispuesto en los artículos 6 y 12 del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud.

11. REPERCUSIONES ETICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

Análisis secuencial no se realiza en conformidad con lo dispuesto en los artículos 6 y 12 del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud.

12. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

13. CONCLUSIÓN

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la ley N° 20.850, aprobado por el decreto N° 13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera no favorable, dado que su impacto presupuestario supera el 80% del fondo disponible, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo Ministerio.

REFERENCIAS

1. A F. Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität. *Zschr Physiol Chem.* 1934;227:169.
2. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS VD. Scriver CR, Kaufman S. The hyperphenylalaninemias. Phenylalanine hydroxylase deficiency. In: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. McGraw-Hill, editor. 2001. 1667 p.
3. Trefz FK, Burton BK, Longo N, Casanova MM-P, Gruskin DJ, Dorenbaum A, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr.* 2009;154(5):700–7.
4. Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, Cleary M, Lee P, Trefz FK, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2007;370(9586):504–10.
5. Lee P, Treacy EP, Crombez E, Wasserstein M, Waber L, Wolff J, et al. Safety and efficacy of 22 weeks of treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria. *Am J Med Genet Part A.* 2008;146(22):2851–9.
6. Minister of Health. Sapropterin Dihydrochloride For Patients With Phenylketonuria In Egypt. Egipto; 2013.
7. Fölling A. Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität. *Hoppe-Seyler´s Zeitschrift für Physiol Chemie.* 1934;227(1–4):169–81.
8. Scriver C. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. *Metab Mol bases Inherit Dis.* 2001;1667–724.
9. Christ SE, Huijbregts SCJ, de Sonnevile LMJ, White DA. Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Mol Genet Metab.* 2010;99:S22–32.

10. Leuzzi V, Pansini M, Sechi E, Chiarotti F, Carducci C, Levi G, et al. Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27(2):115–25.
11. Paine RS. The variability in manifestations of untreated patients with phenylketonuria (phenylpyruvic aciduria). *Pediatrics*. 1957;20(2):290–302.
12. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000. *Pediatrics*. 2001 Oct;108(4):972–82.
13. Agency EM. Annex 1. Summary of Product Characteristics.
14. Somaraju UR, Merrin M. Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3).
15. Lindegren M Lou, Krishnaswami S, Reimschisel T, Fonnesbeck C, Sathe NA, McPheeters ML. A systematic review of BH4 (Sapropterin) for the adjuvant treatment of phenylketonuria. In: *JIMD Reports-Case and Research Reports*, 2012/5. Springer; 2012. p. 109–19.
16. Hegge KA, Horning KK, Peitz GJ, Hegge K. Sapropterin: a new therapeutic agent for phenylketonuria. *Ann Pharmacother*. 2009;43(9):1466–73.
17. Burton BK, Nowacka M, Hennermann JB, Lipson M, Grange DK, Chakrapani A, et al. Safety of extended treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria: results of a phase 3b study. *Mol Genet Metab*. 2011;103(4):315–22.
18. Vernon HJ, Koerner CB, Johnson MR, Bergner A, Hamosh A. Introduction of sapropterin dihydrochloride as standard of care in patients with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2010;100(3):229–33.
19. Humphrey M, Nation J, Francis I, Boneh A. Effect of tetrahydrobiopterin on Phe/Tyr ratios and variation in Phe levels in tetrahydrobiopterin responsive PKU patients. *Mol Genet Metab*. 2011;104(1):89–92.
20. Burton BK, Grange DK, Milanowski A, Vockley G, Feillet F, Crombez EA, et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral

sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(5):700–7.

21. NHS. Review for NHS Surrey Area Prescribing Committee Treatment: Sapropterin for Phenylketonuria (PKU). APPENDIX C. U.K; 2011.
22. CADTH. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION SAPROPTERIN – RESUBMISSION (Kuvan — BioMarin Pharmaceuticals Canada Inc.) Indication: To reduce blood phenylalanine levels in patients with hyperphenylalaninemia due to BH4-responsive phenylketonur. Canadá; 2016.

ANEXO SEGURIDAD

Resumen del perfil de seguridad

Aproximadamente el 35 % de los 579 pacientes de edad igual o superior a 4 años tratados con dihidrocloruro de sapropterina (5 a 20 mg/kg/día) en los ensayos clínicos con Kuvan experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son cefalea y rinorrea.

En un ensayo clínico posterior, aproximadamente el 30 % de los 27 niños menores de 4 años tratados con dihidrocloruro de sapropterina (10 ó 20 mg/kg/día) experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son “disminución de los niveles de aminoácidos” (hipofenilalaninemia), vómitos y rinitis.

Tabla de reacciones adversas

En los ensayos clínicos pivotaes con Kuvan, se han detectado las siguientes reacciones adversas.

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia utilizada a continuación:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad (incluidas reacciones alérgicas graves) y erupciones.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: Hipofenilalaninemia

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: Cefalea

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Rinorrea

Frecuentes: Dolor faringolaríngeo, congestión nasal, tos.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea, vómitos, dolor abdominal.

Población pediátrica

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños fueron básicamente similares a las de los adultos.