Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Fenilcetonuria

Tecnología Sanitaria Evaluada: Sapropterina

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

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

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible Fenilcetonuria. Santiago, MINSAL 2018.

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

Fecha 2ª Edición: 2018

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN 4
2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN 5
3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA 5
4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS EVALUADAS 5
5. RESUMEN EJECUTIVO 6
Eficacia de los tratamientos 6
Análisis Económico 6
Implementación y efectos en las redes asistenciales 6
6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD 7
Diagnóstico e identificación de subgrupos 7
7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES 8
8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS 8
Sapropterina 8
9. ANALISIS CRITERIOS DE INGRESO 9
10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS 10
11. ANÁLISIS ECONÓMICO 14
Resultados y descripción de evidencia encontrada 14
Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria 16
Acuerdos de Riesgo Compartido 17
Precio Máximo Industrial 17
Impacto Presupuestario 17
12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES 20
13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES 22
14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN 23
15. CONCLUSIÓN 24
16. REFERENCIAS 25

FENILCETONOURIA

1.INTRODUCCIÓN

Se considerarán para su evaluación aquellas solicitudes realizadas conforme al 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. Estas solicitudes no son vinculantes para el Ministerio de Salud, debiendo, sin embargo, tomar especialmente en cuenta aquellas solicitudes y opiniones que hayan sido realizadas por sus comisiones técnicas asesoras y por las asociaciones de pacientes incluidas en el Registro de Asociaciones de Pacientes que crea la Ley 20.850.

De igual forma, para ser incorporadas en el proceso de evaluación científica de la evidencia, cada intervención debe cumplir con los criterios establecidos en el Artículo 6º del Reglamento mencionado, según lo indicado en el Numeral 9 del presente informe.

2.SOLICITUDES EN EVALUACIÓN

Sapropterina

3.CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Fenilcetonuria

4.TECNOLOGÍAS SANITARIAS EVALUADAS

Sapropterina para el tratamiento de la fenilcetonuria en pacientes que han mostrado responder a este tipo de tratamiento.

5.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 responsable de transformar la fenilalanina a tirosina. Esto da como resultado concentraciones elevadas de fenilalanina y sus metabolitos, fenilacetato y fenilactato en la sangre. Además, al ser interferida la vía de transformación de fenilalanina en tirosina producto de que la fenilalanina hidroxilasa no se habrá formado bien, se traduciría en un retardo mental. La incidencia de fenilcetonuria es de 13.500 a 19.000 nacimientos en EE.UU(1).

Este informe evalúa sapropterina para pacientes con fenilcetonuria que hayan mostrado responder a este tratamiento.

Este tratamiento no cuenta con cobertura financiera en la actualidad. Sin embargo, los pacientes con fenilcetonuria cuentan con cobertura de alimentos y con un programa de screening neonatal.

Eficacia de los tratamientos

Sapropterina

Se encontraron tres revisiones sistemáticas, las cuales incluyen dos estudios controlados aleatorizados. Además, se encontraron otros cinco estudios con diferente diseño. De acuerdo a esta evidencia, sapropterina podría reducir la concentración de fenilalanina en la sangre y además podría aumentar la tolerancia a la fenilalanina, ambos resultados con una certeza de evidencia baja.

Análisis Económico

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 (2), 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 de sapropterina para el año 2019 asciende a $ 3.418 millones de pesos.

Implementación y efectos en las redes asistenciales

Existe red de atención suficiente para dar respuesta a este problema de salud. Habría que reforzar capacitación a los equipos clínicos.

Cuadro resumen cumplimiento de las etapas de evaluación

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	Favorable/ No favorable	Etapa en que se excluye	Observaciones
Fenilcetonuria	Sapropterina	Favorable	No se excluye	

6.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 (3)(4), responsable de transformar la fenilalanina a tirosina. Esto da como resultado concentraciones elevadas de fenilalanina y sus metabolitos, fenilacetato y fenilactato en la sangre. Además, al ser interferida la vía de transformación de fenilalanina en tirosina producto de que la fenilalanina hidroxilasa no se habrá formado bien, se traduciría en una discapacidad mental. La incidencia de fenilcetonuria es de 13.500 a 19.000 nacimientos en EE.UU (1). En Chile, el registro de pacientes con fenilcetonuria de acuerdo al Instituto de Nutrición y Tecnologías de los Alimentos es de 325 pacientes. Afecta de manera similar a hombres y mujeres(5) .

Las manifestaciones clínicas de la fenilcetonuria en los recién nacidos son raras. En general, esta enfermedad es asintomática y puede no causar síntomas hasta la infancia temprana. Sin embargo, los bebés no tratados suelen manifestar signos de fenilcetonuria en pocos meses(6). En los pacientes no tratados, la enfermedad se manifiesta con la discapacidad intelectual, afectando particularmente a la función ejecutiva (7)(8). Otros hallazgos incluyen anormalidades de la marcha y postura (9), retraso en el desarrollo, problemas de comportamiento, emocionales y sociales (6), entre otros.

La detección precoz de la enfermedad es clave para la prognosis de esta, dado que niños, sin tratamiento con dieta restringida en fenilalanina, presentan discapacidad mental severa e irreversible(10). Los adultos con diagnóstico de fenilcetonuria no tratados, presentan problemas conductuales y psiquiátricos, sin embargo, con la dieta restringida en fenilalanina estos síntomas pueden ser reversibles(11).

Diagnóstico e identificación de subgrupos

El diagnóstico de fenilcetonuria se realiza mediante un examen de sangre para evaluar niveles 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).

El Ministerio de Salud de Chile ha implementado desde el año 1992 un programa de detección precoz de Fenilcetonuria, este programa tiene cobertura nacional y permite examinar al 100% de los recién nacidos.

La clasificación de la fenilcetonuria es la siguiente:

Fenilquetonuria clásica (PKU): Se caracteriza por tener concentraciones de FA plasmática sobre 20 mg/dl con tirosinemia menor de 2 mg/dl, presencia de fenilquetonas en orina, actividad de FAH inferior al 1%, y tolerancia a ingestas de FA inferiores a 20 mg/kg/ día (entre 250 y 350mg/día). Requieren de tratamiento nutricional estricto.

Fenilquetonuria moderada (PKU): Presentan concentraciones de FA plasmática entre 4 y 19 mg/dl, tirosinemia normal, actividad de FAH entre 3% y 50% y toleran ingestas de FA entre 20-25 mg/kg/día (350-400 mg/día). Requieren de tratamiento nutricional estricto.

Fenilquetonuria leve (PKU): Tienen concentraciones plasmáticas de FA entre 4 y 10 mg/dl, toleran ingestas de FA mayores a 50 mg/kg/día (> 600 mg/día). Requieren de tratamiento nutricional moderado(13).

El subgrupo que se evaluará corresponde a todos los pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria.

7.ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Sustituto proteico y alimentos hipoproteicos, los cuales están actualmente cubiertos por el programa de alimentación complementaria, tanto en niños como en adultos.

8.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.

Sapropterina

Registro e Indicación

Sapropterina cuenta con registro e indicación en el Instituto de Salud Pública para la condición evaluada.

Tabla 1. Registro de sapropterina en el Instituto de Salud Pública

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa	Principio Activo
F-18784/16	KUVALLA COMPRIMIDOS DISPERSABLES 100 mg	29/07/2011	BIOMARIN CHILE SPA	Diclorhidrato De Sapropterina

Laboratorio

Kuvalla® (Biomarin)

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 (14).

9.ANALISIS CRITERIOS DE INGRESO

Las tecnologías evaluadas en el presente informe cumplen los criterios establecidos en el artículo n.º 6 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. Estos son:

1. Cobertura por la Ley 20.850: Las solicitudes de incorporación sólo pueden versar sobre diagnósticos o tratamientos basados ambos en exámenes diagnósticos y de seguimiento y, en el caso de tratamientos, además en medicamentos, elementos de uso médico o alimentos.

2. Pertinencia de la indicación: Los diagnósticos y tratamientos evaluados deberán, al momento de la solicitud, contar con registro o autorización con la indicación para la que ha sido propuesta la evaluación, en algún país que cuente con una autoridad regulatoria de alta vigilancia sanitaria (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue extraída con fecha máxima el 29 de junio de 2018, del sitio electrónico del Instituto de Salud Pública.

3. Seguridad: Los diagnósticos y tratamientos evaluados no deberán tener reportes de reacciones adversas serias que hayan implicado una recomendación de restricción de uso en el grupo de pacientes a evaluar o hayan sido cancelados o suspendidos los permisos o registros por alguna autoridad regulatoria de referencia (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue provista por el Instituto de Salud Pública mediante Ordinario N.º 591 del 05 de junio de 2018.

4. Umbral: Sólo podrán ser objeto de evaluación aquellos diagnósticos y tratamientos cuyo costo sea igual o superior al umbral nacional al que se refiere el artículo 6º de la ley y que se encuentra fijado, a la fecha de elaboración de este informe, en $2.418.399, según consta en el Decreto N.º 80 del 23 de octubre de 2015, de los Ministerios de Salud y Hacienda.

5. Disponibilidad del Fondo: Los presupuestos estimados de diagnósticos y tratamiento evaluados no deben superar el 110% del fondo disponible que fija el Ministerio de Hacienda, previo al proceso de solicitud de información a proveedores. Para efectos de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N.º 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de $5.905 Millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

10.EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

10.a. Efectividad de los tratamientos

En esta etapa se evaluó la eficacia de sapropterina en pacientes con fenilcetonuria.

Población: Pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria
Intervención: Sapropterina
Comparación: Placebo
Desenlaces: (outcomes) Tolerancia a la fenilalanina, concentración sanguínea de fenilalanina y efectos adversos severos.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se encontraron 3 revisiones sistemáticas (15–17) relevantes para la pregunta que se está intentando responder, dentro de las cuales se reportaron 2 ensayos controlados aleatorizados que abordaban la pregunta de interés (18,19).

Tabla 2. Características de la evidencia seleccionada

Cuál es la evidencia seleccionada	Se encontraron tres revisiones sistemáticas (15–17) relevantes para la pregunta que se están intentando responder. Estas revisiones sistemáticas incluyen dos estudios controlados aleatorizados que estudian la eficacia de sapropterina en pacientes con fenilcetonuria (18,19).
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	Trefz 2009 incluyen pacientes de 4 a 12 años con tolerancia a fenilalanina menor o igual a 1.000 mg/d, que estuvieron con una dieta restringida de fenilalanina previo a la intervención (tenían que contar con un nivel plasmático de fenilalanina menor a 480 umol/L previo a la intervención). Levy 2007 incluyen pacientes mayores de 8 años con niveles plasmáticos de fenilalanina mayores a 600 umol/L, sin una dieta estricta restringida de fenilalanina. En ambos estudios, los pacientes fueron en primer lugar testeados para ver su respuesta a sapropterina en 8 días (con un período wash out de 1 semana al menos).
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	Levy 2007: Sapropterina 10mg/kg/día comparado con placebo. Trefz 2009: Sapropterina 20 mg/kg/día comparado con placebo.
Qué tipo de desenlaces se midieron	Los desenlaces ocupados por ambos estudios fueron: Tolerancia a fenilalanina suplementada Efectos adversos
Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados	Ambos estudios fueron financiados por BioMarin Pharmaceutical

Resumen de resultados

Tabla 3. Resumen de evidencia para sapropterina en niños

Sapropterina versus placebo para fenilcetonuria						
Pacientes **Intervención** **Comparación**	Fenilcetonuria en niños que responden a sapropterina Sapropterina Placebo					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Sapropterina	**CON Sapropterina**	Diferencia (IC 95%)		
Tolerancia a fenilalanina suplementada A 10 días	-- (1 ensayo/ 45 pacientes) (19)	En promedio 3,3 mg/Kg al día	En promedio 21 mg/Kg al día	DM 17,7 (ME 8,8 a 26,6)	⨁⨁◯◯[1,2] Baja	Sapropterina podría mejorar la tolerancia a fenilalanina suplementada. La certeza en la evidencia es baja.
Efectos adversos severos** A las 3 y 6 semanas	RR 0,36 (0,02 a5,37) (2 ensayos/ 133 pacientes) (18,19)	17 por 1000	6 por 1000	11 menos (ME: 17 menos a 74 más)	⨁⨁⨁◯[2] Moderada	Probablemente no existan diferencias entre los efectos adversos severos de sapropterina.

ME: Margen de error (Intervalo de confianza del 95%).
RR: Riesgo relativo.
GRADE: grados de evidencia del GRADE *Working Group* (ver más adelante).

*Los riesgos SIN sapropterina están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON sapropterina (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).
**Los eventos adversos más frecuentes fueron presentados por el estudio de Trefz 2009 (19), y fueron dos: apendicitis e infección con estreptococo.

[1] Se exigió que los pacientes incluidos en el estudio considerado tuvieran niveles reducidos de fenilalanina en la sangre previo a la intervención, lo cual podría ser discordante con la población elegible para este fármaco..
[2] Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad de un efecto clínicamente irrelevante.

Tabla 4. Resumen de evidencia para sapropterina en adultos

Sapropterina versus placebo para fenilcetonuria						
Pacientes	Fenilcetonuria en adultos que responden a sapropterina					
Intervención	Sapropterina					
Comparación	Placebo					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Sapropterina	**CON Sapropterina**	Diferencia (IC 95%)		
Concentración sanguínea de fenilalanina A las 6 semanas	-- (1 ensayo/ 87 pacientes) (18)	En promedio 891 umol/L	En promedio 607 umol/L	DM -284 (ME -437,1 a -130,9)	⨁⨁⨁⨁ Alta	Sapropterina reduce la concentración sanguínea de fenilalanina.
Efectos adversos severos** A las 3 y 6 semanas	RR 0,36 (0,02 a5,37) (2 ensayos/ 133 pacientes) (18,19)	17 por 1000	6 por 1000	11 menos (ME: 17 menos a 74 más)	⨁⨁⨁◯[1] Moderada	Probablemente no existan diferencias entre los efectos adversos severos de sapropterina.

ME: Margen de error (Intervalo de confianza del 95%).
RR: Riesgo relativo.
GRADE: grados de evidencia del GRADE *Working Group* (ver más adelante).

*Los riesgos SIN sapropterina están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON sapropterina (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).
**Los eventos adversos más frecuentes fueron presentados por el estudio de Trefz 2009 (19), y fueron dos: apendicitis e infección con estreptococo.

[1] Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad de un efecto clínicamente irrelevante.

Otras consideraciones para la toma de decisiones

- **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**
  Esta evidencia se aplica a niños y adultos con PKU que respondan al tratamiento con sapropterina, lo cual fue probado con un tratamiento de 8 días previo a la intervención.

- El tratamiento tiene distintos objetivos en niños y en adultos, por lo que se presenta en distintas tablas. En el caso de los niños, el objetivo es poder mejorar la tolerancia a la fenilalanina, de manera de permitir una dieta con mayor ingesta de fenilcetonuria. En el caso de los adultos, el objetivo es disminuir los niveles plasmáticos de fenilalanina. En uno de los estudios, los pacientes recibieron una dieta estricta en fenilalanina previo a la intervención, por lo que sus niveles plasmáticos basales fueron sustancialmente reducidos a los considerados por el otro estudio.
- **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen.** Pareciera haber consenso entre los estudios en que los desenlaces prioritarios son los incluidos en éstos. Sin embargo, no existe claridad de si existieran indicadores adicionales que podrían otorgar evidencia de mayor relevancia para los pacientes.

10.b. Seguridad de los tratamientos

Tabla 5. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en la European Medicines Agency.

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, dispepsia, náuseas. Frecuencia no conocida: Gastritis
Población pediátrica: La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños fueron básicamente similares a las de los adultos.	

El Instituto de Salud Pública no reporta RAM notificadas en el período entre 2015 y junio de 2017.

11. 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. La evaluación económica corresponde a un análisis de costo-utilidad, realizado en Egipto (20) 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 6. Resumen de las evaluaciones económicas publicadas para Sapropterina

Autor (Año)	País, moneda, año.	Población	Comparación	Perspectiva	Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
ElSisi G et al.,2013(20)	Egipto Libra egipcia (EGP) (2013)	Pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria	Sapropterina vs 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/QALY Lo cual es más de 3 veces el PIB per cápita en Egipto (57,566 EGP) Los QALYs para sapropterina fueron 0.00566 y para dieta libre de fenilalanina 0.00547	Univariado Los resultados no presentan cambios.	No se encuentra	Entre 1 y 3 PIB percápita 1PIB=57,566	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

Las recomendaciones encontradas en otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias para sapropterina son:

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.

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.

Por otra parte, el PBAC (Australia), en marzo del presente año, consideró que el comienzo del tratamiento con sapropterina debería restringirse a niños y adolescentes. Además, el PBAC consideró que sería difícil distinguir la verdadera capacidad de respuesta de las fluctuaciones en los niveles de fenilalanina debido a otras causas como cambios en la dieta o enfermedades concomitantes, particularmente dada la alta varabilidad subyacente en los niveles de fenilalanina y el largo periodo de prueba (4 semanas). El PBAC consideró que se requería más evidencia con respecto a las pruebas de respuesta a sapropterina y la evaluación de la respuesta en curso. Finalmente esta Agencia decide aplazar la decisión de incluir sapropterina para el tratamiento de feniclcetonuria, ya que se requería más asesoramiento respecto al nivel de edad de los pacientes que se beneficiarían más con la terapia con sapropterina y se requería más evidencia en relación a las pruebas de capacidad de respuesta(23).

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

No se encuentra evidencia de acuerdos de riesgo compartido para sapropterina en agencias internacionales.

Un laboratorio ofrece a todos los pacientes diagnosticados con fenilcetonuria, el testeo gratuito para evaluar si son respondedores a la sapropterina.

Precio Máximo Industrial

El precio máximo industrial de sapropterina se estimó mediante dos fuentes: precio de referencia internacional y cotizaciones. No se encontraron compras públicas realizadas por este tratamiento.

El precio de referencia internacional se obtuvo mediante el promedio de dos países, Argentina y Brasil (estos son los únicos de los 5 países consultados (Argentina, Brasil, Colombia, México y Perú) que reportan precio La moneda fue convertida a dólares americanos.

Por último, este promedio se comparó con el precio de las cotizaciones ofertadas mediante el proceso de solicitud de información a proveedores.

Tabla 7. Precio Máximo Industrial de los tratamientos evaluados

Tratamiento	Cenabast o Mercado Público	Precio de referencia internacional	Cotizaciones	Precio Máximo Industrial
Sapropterina 100 mg	No se encuentra	$19.982	$11.432	$11.432

Costo por paciente

Se considera la posología recomendada por la EMA (10 mg/kg de peso una vez al día en pacientes adultos y pediátricos que padecen fenilcetonuria). El precio promedio se obtuvo de la cotización de un laboratorio (año 2017) ya que no se encontró precio de venta IMS.
Las dosis se calcularon de acuerdo al precio promedio de los tramos de edad de 0 a 5 años, 6 a 11 años, 12 a 15 años y 15 años, los cuales se obtuvieron de la Organización Mundial de la Salud y de la Encuesta nacional de Salud 2009-2010.
El costo anual por paciente para niños hasta los 5 años fue de $7.032.333; para niños entre los 6 a 11 años fue de $21.097.000; para los pacientes entre 12 a 15 años fue de $35.161.667 y para mayores de 15 años $49.226.333.

Impacto Presupuestario

Para realizar el impacto presupuestario se consideró el número de pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria registrados en el Programa de Alimentación Complementaria (PNAC) en el subprograma Errores Innatos del Metabolismo (PNAC-EIM), esta información fue entregada por el Departamento de Nutrición y Alimentos del Ministerio de Salud, por tramo de edad. Se

consideró una incidencia de 1/14.640 RN (24). Se considera la incidencia sólo en el tramo de edad < a 18 meses.

Del total de pacientes se estima que sólo un 33,3% responderán al tratamiento(25).De acuerdo a la EMA los pacientes en los que no se logra el nivel de respuesta en el mes de prueba se deben considerar como no respondedores, es por esto que se asume que todos los pacientes recibirán el medicamento por un mes y luego de este tiempo sólo se le indicará de por vida a los que responden al tratamiento.

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. En la tabla 7 se observa el número de pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria por tramo de edad y el peso promedio por tramo.

Tabla 8. Número de pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria por tramo de edad

Tramo de edad (años)	Número de pacientes	Peso promedio por tramo de edad
< 18 meses	9	8 Kg
18 meses a 6 años 11 meses 29 días	60	17 Kg
7 a 13 años 11 meses 29 días	69	34 Kg
> 14 años	191	68 Kg
Total	329	

Para realizar el impacto presupuestario se utiliza la posología recomendada por el INTA de 20mg/kg diario, tanto para pacientes adultos como pediátricos.

La oferta recibida por el laboratorio se presenta en la tabla 9.

Tabla 9. Oferta recibida por laboratorio

Tratamiento	Presentación	Precio ofertado
Sapropterina	Tableta 100 mg	$11.432

* El precio se calcula por tableta

El laboratorio ofreció a todos los pacientes con fenilcetonuria, el testo gratuito para evaluar si son respondedores al producto.

Para realizar la proyección a 5 años se consideró un aumento anual del 3% de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile.

A continuación se presentan la proyección presupuestaria que considera sólo el costo del tratamiento para todos los pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria que responden al tratamiento con sapropterina. Es importante considerar que a pesar de que los pacientes estén en tratamiento con este fármaco no deben suspender el tratamiento con dieta hipoproteica.

Tabla 10. Proyección presupuestaria para todos los pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria.

Tratamiento	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Sapropterina	$ 5.194	$ 5.829	$ 6.000	$ 6.184	$ 6.370

Millones de pesos chilenos

Si se considera el costo de un mes de tratamiento de sapropterina para evaluar si los pacientes son respondedores el monto anual sobrepasa el fondo disponible.

12.IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Nombre Patología: Fenilcetonuria

Garantía: Sapropterina

Tipo de Garantía: Tratamiento

Vía administración: oral

Población Bajo Control: Información 2016 INTA

	Estatus de paciente											
	Activo	Abandono	Caso social	Otra patologia	Sin control y formula	Mayores de 18 anos	Abandonaron y retomaron	Otro tratamiento	Fallecidos	TOTAL	%	REGION
	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento			
0	63	6	3	5	7	19	6	2	0	111	46.3	R Met
1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1.3	
2	5	0	1	0	0	0	0	0	0	6	2.5	
3	4	2	0	2	2	0	0	0	0	10	4.2	
4	6	1	0	0	1	0	0	0	0	8	3.3	
5	12	0	2	1	1	2	1	0	0	19	7.9	Valp
6	6	1	1	0	0	1	0	0	0	9	3.8	
7	2	0	1	1	0	0	0	1	0	5	2.1	
8	21	3	1	1	0	1	0	0	0	27	11.3	Bio bio
9	10	0	0	0	2	0	0	0	1	13	5.4	
10	11	0	0	0	1	3	0	0	2	17	7.1	Los lagos
11	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	
12	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	
14	3	0	1	0	0	0	0	0	0	4	1.7	
15	4	0	1	0	1	0	0	0	0	6	2.5	
										240		

Especialidades requeridas: Especialistas en enfermedades metabólicas, genetistas, neurólogos, Nutriólogos.

Equipo Profesional de Apoyo: Nutricionista, Químico farmacéutico

Exámenes Asociados: Niveles plasmáticos de Fenilalanina

Brecha:

- Oferta de médicos nutriólogo
- Oferta hora nutricionista
- capacitación equipos Clínicos Nutricionista

Estrategia para abordar esta brecha:

- Desarrollar capacitación a equipos clínicos que atenderán a esta población objetivo.
- Aumentar oferta de horas nutricionista y médicos nutriólogos.

Red de atención Potencial: Actualmente existe Diagnóstico Neonatal a nivel nacional con screening en todas las maternidades.

Todos los pacientes tienen atención médica y nutricional en el INTA, como centro de referencia, pero además un gran porcentaje tiene atención en su región de origen.

Con una Red Público que destaca:

- Hospital San Juan de Dios
- Hospital de Arica
- Hospital Regional de Talca
- Hospital Roberto del Rio
- Hospital de los Angeles
- Hospital San Borja Arriarán
- Policlínico enfermedades metabólicas Hospital Clínico de Concepción
- Hospital de Puerto Montt
- Hospital Carlos Van Buren
- Hospital de Punta Arenas

Conclusión: Recomendación media alta, si bien es un fármaco oral sin problemas para su implantación se debe considerar brecha de nutriólogos y horas de nutricionista que pudieran retrasar el proceso clínico de atención. Importante considerar capacitación al equipo clínico.

13.REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

Repercusiones éticas

Respecto a la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia de sapropterina contenida en este informe, los dos ensayos controlados aleatorizados fueron financiado por BioMarin Pharmaceutical. Respecto a la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en la evaluación económica, los autores no reportaron si existía o no conflictos de interés.

Repercusiones sociales

Las personas con fenilcetonuria tratados con saporpterina podrían mejorar la tolerancia a la fenilalanina, por lo que podría ser un complemento a la dieta hipoproteica para evitar efectos negativos permanentes en el desarrollo neurológico, esto tendría impacto en el desarrollo del niño y contribuiría a su futuro académico y laboral.

En adultos el tratamiento con sapropterina podría mejorar los niveles de tolerancia a la fenilalanina, lo que ayudaría, junto a la dieta a evitar alteraciones neuropsiquiátricas, lo que mejoraría la calidad de vida y la relación con la sociedad.

Repercusiones Jurídicas

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para sapropterina.
Artículo 12 del reglamento.	**Sujeción a la normativa aplicable.** Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	**Viabilidad de la Oferta.** La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	Las ofertas son presentadas en pesos y tienen una vigencia mayor a la requerida, por lo que son consideradas viables desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí.

14.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.

15.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 favorable**, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo Ministerio.

16.REFERENCIAS

1. 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.

2. Minister of Health. Sapropterin Dihydrochloride For Patients With Phenylketonuria In Egypt [Internet]. Egipto; 2013. Available from: http://www.eda.mohp.gov.eg/Files/831_10_Sapropterin_TA_report.pdf

3. 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.

4. Scriver C. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. Metab Mol bases Inherit Dis. 2001;1667–724.

5. Orpha.net. Fenilcetonuria [Internet]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=79254

6. Mayo Clinic. Fenilcetonuria [Internet]. Available from: https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/phenylketonuria/symptoms-causes/syc-20376302

7. Christ SE, Huijbregts SCJ, de Sonneville LMJ, White DA. Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. Mol Genet Metab. 2010;99:S22–32.

8. 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.

9. Paine RS. The variability in manifestations of untreated patients with phenylketonuria (phenylpyruvic aciduria). Pediatrics. 1957;20(2):290–302.

10. Onmeda.es. Fenilcetonuria (PKU) [Internet]. Available from: https://www.onmeda.es/enfermedades/fenilcetonuria-sintomas-1566-4.html

11. Arcos-Correa J, Vela-Amieva M. El paciente adulto con fenilcetonuria: un nuevo reto para el médico internista en México. Med Interna México [Internet]. 2012;28(3):256–61. Available from: http://www.cmim.org/boletin/pdf2012/MedIntContenido03_09.pdf

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 [Internet]. 2001 Oct;108(4):972–82. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11581453

13. Ministerio de Salud. MANUAL DEL PROGRAMA NACIONAL DE ALIMENTACIÓN COMPLEMENTARIA PARA NIÑOS Y NIÑAS CON FENILQUETONURIA (PNAC-PKU) [Internet]. 2008. Available from: http://www.minsal.cl/portal/url/item/691c4b27bd8c9c74e04001011f014ecd.pdf

14. Agency EM. Annex 1.Summary of Product Charcteristics [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000943/WC500045038.pdf

15. Somaraju UR, Merrin M. Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(3).

16. 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.

17. Hegge KA, Horning KK, Peitz GJ, Hegge K. Sapropterin: a new therapeutic agent for phenylketonuria. Ann Pharmacother. 2009;43(9):1466–73.

18. 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.

19. 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.

20. ElSisi G, Elmahdawy M, Abaza S, Shalakani A. Cost-Effectiveness of Sapropterin Versus Phenylalanine Free Diet in Patients with Phenylketonuria in Egypt. Value Heal [Internet]. 2013 Nov;16(7):A385. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301513022663

21. NHS. Review for NHS Surrey Area Prescribing Committee Treatment: Sapropterin for Phenylketonuria (PKU). APPENDIX C [Internet]. U.K; 2011. Available from: http://pad.res360.net/Content/Documents/Sapropterin _Kuvan_ for PKU - NHS Surrey Evidence Review for APC Dec 2010.pdf

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 [Internet]. Canadá; 2016. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0472_complete_Kuvan-Oct-28-16.pdf

23. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Sapropterin [Internet]. 2018. Available from: http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/sapropterin-psd-march-2018.pdf

24. Cornejo V, Castro G, Fernández E, Cabello J, Al E. Modelo chileno de seguimiento a largo plazo para fenilcetonuria (PKU). Acta Pediátrica México. 2012;33(6):301–7.

25. Merck, KGaA. Phase 3 Open-label Study to Evaluate the Response and Safety of Kuvan® in Subjects With Phenylketonuria [Internet]. 2014. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01732471?term=sapropterin&cond=Phenylketonurias&rank=1&sect=X70156&view=results%0D