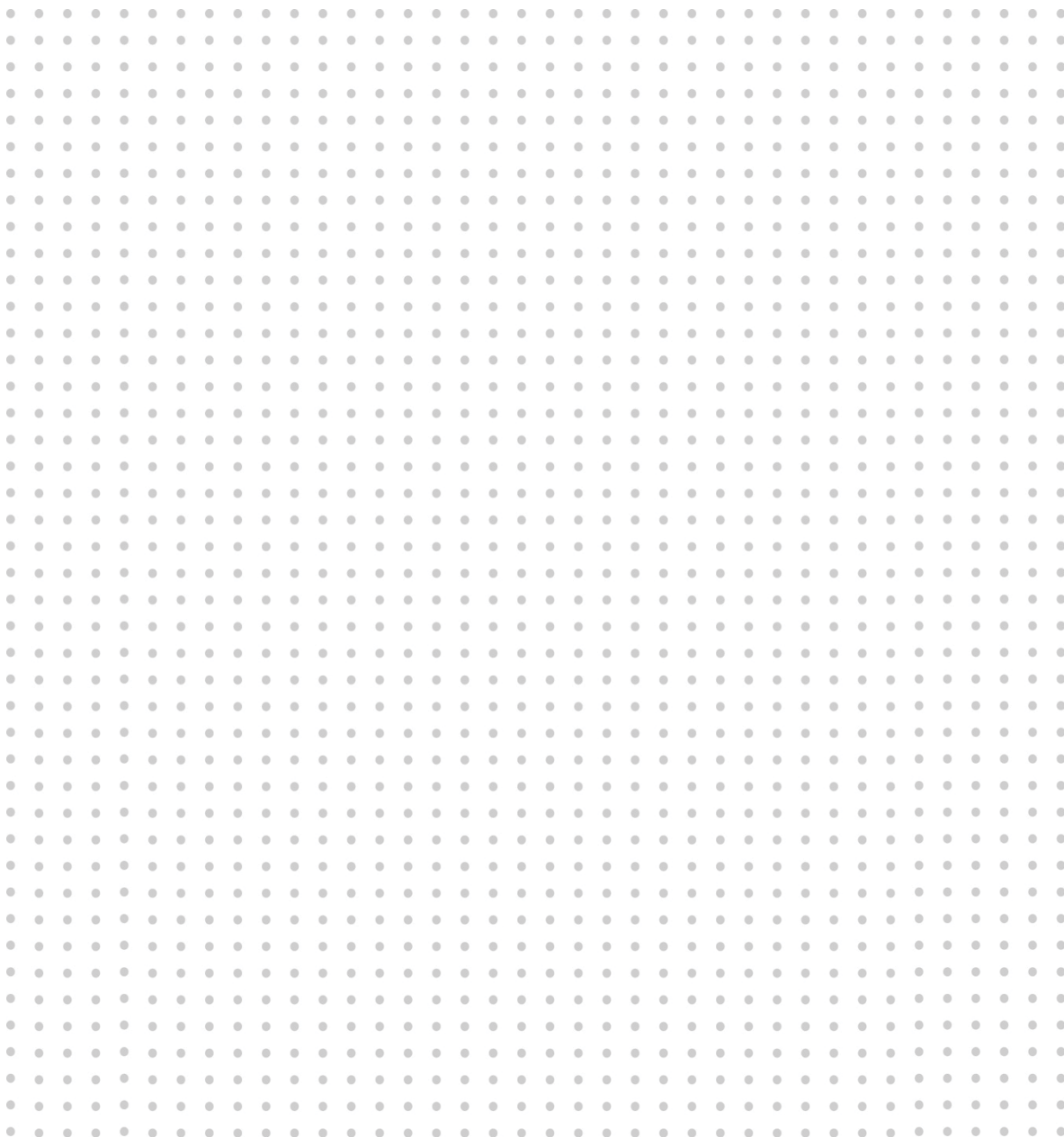




Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de tecnologías
Sanitarias

INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Angioedema Hereditario

Tecnología Sanitaria Evaluada: Inhibidor de C1 Esterasa Humana (Berinert)

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.
Ley N° 20.850. "Ley Ricarte Soto".

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Angioedema Hereditario. 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.....	5
2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA	5
3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS	5
4. RESUMEN EJECUTIVO	6
Eficacia de los tratamientos	6
Análisis Económico.....	6
Implementación y efectos en las redes asistenciales	6
Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación	6
5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	7
Diagnóstico e identificación de subgrupos	7
6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	8
7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS.....	9
Inhibidor C1 Esterasa Humana.....	9
8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO	10
Pertinencia de la indicación	10
Seguridad	10
Umbral	10
Disponibilidad del Fondo	10
9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS	11
Resultados de la búsqueda de evidencia	11
Resumen de resultados.....	12
Inhibidor de C1 Esterasa Humana (Berinert®)	13
Consideraciones adicionales	14
10. ANÁLISIS ECONÓMICO	15
Resultados y descripción de la evidencia encontrada	15
Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria.....	17
Acuerdos de riesgo compartido	17
Precio Máximo Industrial	17
Impacto Presupuestario	17
11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES	19
12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	20

Repercusiones éticas.....	20
Repercusiones sociales	20
13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN	21
14. CONCLUSIÓN	22
REFERENCIAS	23
ANEXO SEGURIDAD	25



ANGIOEDEMA HEREDITARIO

1. SOLICITUD

Inhibidor de C1 Esterasa Humana para el Angioedema Hereditario.
Icatibant

2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Angioedema Hereditario - Deficiencia de Inhibidor C1 Esterasa.

3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

El proceso de evaluación fue iniciado por resolución N°1062, de septiembre de 2017, de Subsecretario de Salud Pública, para las tecnologías Inhibidor de C1 Esterasa Humana (Berinert®) e Icatibant.

Comenzada la evaluación, se constató que al 31 de octubre de 2017, según lo informado por el Instituto de Salud Pública de Chile, para el medicamento Icatibant no se había iniciado proceso de registro en esa Institución, por lo que en virtud de lo dispuesto en el artículo 9°, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba “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”, no se continúa la evaluación para dicho producto farmacéutico.

En la misma comunicación del Instituto de Salud Pública, se informa que desde enero, la solicitud del registro para Inhibidor de C1 Esterasa Humana (Berinert®), se encuentra en proceso.

4. RESUMEN EJECUTIVO

El Angioedema Hereditario debido al déficit de inhibidor de C1 esterasa es una enfermedad genética rara que se presenta con episodios recurrentes de edema subcutáneo o submucoso localizado, particularmente en sistema digestivo, vías respiratorias y piel. La presentación clásica incluye crisis de dolor abdominal por la oclusión del lumen intestinal. Las manifestaciones más graves incluyen edema de vía aérea, que puede llevar a la asfixia (1).

Eficacia de los tratamientos

El inhibidor de C1 esterasa humano (Berinert®) probablemente reduce el tiempo de inicio de remisión de síntomas, además, probablemente implica una alta reducción de tiempo hasta la casi completa remisión de síntomas.

Análisis Económico

De la evidencia de costo efectividad encontrada se aprecia que el tratamiento puede ser costo efectivo, pero es conveniente disminuir su costo lo mayor posible para mayor certidumbre. Además, la incertidumbre respecto al costo del medicamento refiere a la cantidad de dosis de Inhibidor de la C1 esterasa que se debe usar por episodio, la cual depende del peso del paciente. Una línea de exploración podría ser la bonificación por parte del proveedor cuando sea necesario el uso de más de tres viales en un ataque.

Se estima un impacto presupuestal para el primer año de entre \$ 1.029.410 mil pesos y \$ 2.934.113 mil pesos, según el escenario de población considerado.

Implementación y efectos en las redes asistenciales

Se recomienda: Se deben definir centros de atención de urgencias en los que se pueda infundir el medicamento ante la atención de urgencias.

Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable / No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Angioedema Hereditario	Inhibidor de la C1 esterasa, en forma episódica	Si	Favorable	No se excluye	
	Inhibidor de la C1 esterasa, en forma de profilaxis	No	No favorable	Disponibilidad del Fondo	Excede de la disponibilidad del Fondo
	Icatibant	No	—	Inicio proceso de evaluación.	Artículo 9° de reglamento

5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

El Angioedema Hereditario es producido por la mutación de alguno de los alelos del gen inhibidor de C1, SERPING1; siendo estructuralmente variables y encontrándose hasta un 25% de mutaciones de novo en las personas que padecen de la condición. La mutación del gen SERPING1 resulta en la disminución de los niveles plasmáticos de inhibidor de C1; lo que facilita la inestabilidad del sistema de contacto, produciendo elevados niveles de bradiquinina, responsable del angioedema.

El Angioedema Hereditario se manifiesta por crisis recurrentes de edema subcutáneo o submucoso localizado, particularmente en sistema digestivo, vías respiratorias y piel. La presentación clásica incluye crisis de dolor abdominal por la oclusión del lumen intestinal. Las manifestaciones más graves incluyen edema de vía aérea, que puede llevar a la asfixia (1).

El Angioedema Hereditario con déficit de inhibidor de C1 es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de 1 por 10.000 a 1 por 100.000 personas (1).

Diagnóstico e identificación de subgrupos

Criterios clínicos:

- Angioedema recurrente subcutáneo, no pruriginoso, no eritematoso, y autolimitado. Usualmente dura más de 12 horas, sin urticaria.
- Dolor abdominal recurrente, sin causa aparente, a menudo acompañado por vómitos y diarrea, que cede en forma espontánea entre 24-72 horas.
- Edema laríngeo, faríngeo u oral, recurrente.
- Historia familiar documentada de angioedema hereditario.

Criterios de laboratorio:

- Concentraciones de inhibidor de C1 menor al 50% de los valores normales obtenidos en dos tomas separadas, posterior al año de edad.
- Niveles funcionales de inhibidor de C1 menores al 50% (cromogénica) o 84% (ELISA) de los valores normales obtenidos en dos tomas separadas, posterior al año de edad.
- Mutación del gen del inhibidor de C1 que modifica la síntesis o función de la proteína.

Existen dos subclases de Angioedema Hereditario:

- Tipo I, que presenta una disminución cuantitativa de los niveles de C1-INH.
- Tipo II, con alteración por la funcionalidad, con C1-INH en niveles normales o aumentados.

6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Tratamientos de primera línea para episodios agudos de Angioedema Hereditario

- Concentrado de Inhibidor C1 – Derivado de Plasma (Berinert®, Berinert® P y Cinryze).
- Recombinante de Inhibidor C1 – Conestat alfa (Ruconest, Rhucin)
- Antagonista de receptor Bradykinin B2 – Icatibant (Firazyr)
- Inhibidor Kallikrein – Ecallatide (Kalbitor)
- Plasma

Tratamientos de segunda línea para episodios agudos de Angioedema Hereditario

- Considerar intubación de emergencia en caso de ataques laríngeos y no respuesta a medicamentos de primera línea.



7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

El tratamiento del Angioedema Hereditario está orientado al manejo de las crisis agudas, así como la prevención de la recurrencia de éstas en el tiempo. El consenso internacional recomienda el uso de concentrados de inhibidor de C1, bloqueadores de los receptores de bradiquinina o inhibidores selectivos de kalicreína plasmática; o en casos excepcionales, plasma fresco congelado (1).

Con el objetivo de ser consistente con solicitud de inclusión, en este informe nos focalizamos en el tratamiento agudo y en el Inhibidor de C1 Esterasa Humana (Berinert®).

Inhibidor C1 Esterasa Humana

Registro e Indicación

El Inhibidor de C1 Esterasa Humana (Berinert®) se encuentra indicador para el tratamiento de ataques agudos abdominales, faciales, y de la laringe, por Angioedema Hereditario en pacientes adultos y adolescentes (2). En el ISP existe la solicitud de registro Berinert® por parte de CSL Behring S. p. A. por dos presentaciones: 500 UI (fecha ingreso: 08/09/2016) y 1500 UI (fecha ingreso: 27/01/2017).

Presentaciones

Berinert® está disponible en viales que contiene 500 y 1500 Unidades Internacionales de concentrado liofilizado de Inhibidor de la C1 esterasa.

Laboratorio

Berinert® de Laboratorio Csl Behring

Posología

Administrar Berinert® en una dosis de 20 UI por kg de masa corporal vía inyección intravenosa.

8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Pertinencia de la indicación

El tratamiento cumple el criterio, dado que cuentan con indicación para el tratamiento de episodios agudos de Angioedema Hereditario en agencias regulatorias de alto nivel.

Seguridad

No se encontraron alertas sanitarias que hayan sido reportadas después de la comercialización de la tecnología en agencias regulatorias internacionales, y que hayan implicado el retiro del tratamiento del mercado.

El perfil de seguridad para cada tratamiento evaluado se adjunta en el Anexo de Seguridad, el cual es extraído de la información reportada en la ficha técnica de la EMA, que se actualiza con los reportes de reacciones adversas observadas luego de la comercialización del medicamento.

Umbral

El Inhibidor de C1 Esterasa Humana (Berinert®) cumplen con este criterio ya que se estima tiene un costo anual por paciente de 7 millones de pesos, aproximadamente. Para la estimación se consideró un precio de \$388.021¹ por vial (se usarían 3 viales por episodio) y unos 6 episodios anuales en promedio por paciente.

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.

De acuerdo a esto el uso de Inhibidor de Esterasa Humana (Berinert®) en forma episódica cumple con este criterio ya que no sobrepasan la disponibilidad del fondo. El uso de Inhibidor de Esterasa Humana (Berinert®) en forma profiláctica no lo cumple, ya que excede la disponibilidad del fondo. El impacto presupuestal es analizado en más detalle en la sección Análisis Económico de este informe.

¹ Promedio de precio obtenido de revista Kairos (Argentina) \$389.715 y Precio de lista reportado por fabricante (CSL Behring) en Reino Unido \$ 386.327, únicas fuentes de precio a público a las que se tuvo acceso para los efectos de esta evaluación.

9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

Se evaluó la eficacia del inhibidor de la C1 Esterasa Humana (Berinert®) en pacientes adultos y pediátricos (mayores de 6 años) para el tratamiento de episodios agudos de Angioedema Hereditario.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Los resultados de la recopilación de la evidencia son presentados a continuación. La información presentada fue extraída de 4 revisiones sistemáticas que evaluaron el tratamiento de episodios agudos de Angioedema Hereditario. Las comparaciones son contra placebo y ningún tratamiento. Por último, se excluyeron artículos que tenían como objetivo la profilaxis de Angioedema Hereditario debido a que excede el máximo del presupuesto disponible. A continuación, en la Tabla 1 se muestra un resumen con la evidencia encontrada.

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada para Inhibidor C1 Esterasa Humana (Berinert®)

Cuál es la evidencia. (Véase matriz de evidencia en Epistemonikos en Figura 1)	Se encontraron 4 revisiones sistemáticas (3,4–6) que consideran 23 artículos. Estos artículos incluyen dos estudios controlados aleatorizados (7,8), una extensión de uno de los mencionados estudios (9) y otros estudios primarios observacionales de diverso diseño.
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	Los estudios consideran pacientes adultos y niños (mayores de 6 años). El estudio aleatorizado IMPACT-1 consideró episodios agudos, abdominales o faciales, de intensidad moderada o grave.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	En IMPACT-1 se comparó el uso de Inhibidor C1 de la esterasa humano (10 o 20 U/kg) versus placebo en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, mientras que en IMPACT-2 se comparó el uso de Inhibidor C1 de la esterasa humano (20 U/kg), siendo este un ensayo clínico open label que extiende el IMPACT-1 (los pacientes en el mismo participaron en IMPACT-1). En estudios observacionales se usan diversas dosis de Inhibidor de C1 de la esterasa humano, mientras que como comparadores se utiliza placebo, no tratamiento y danazol.

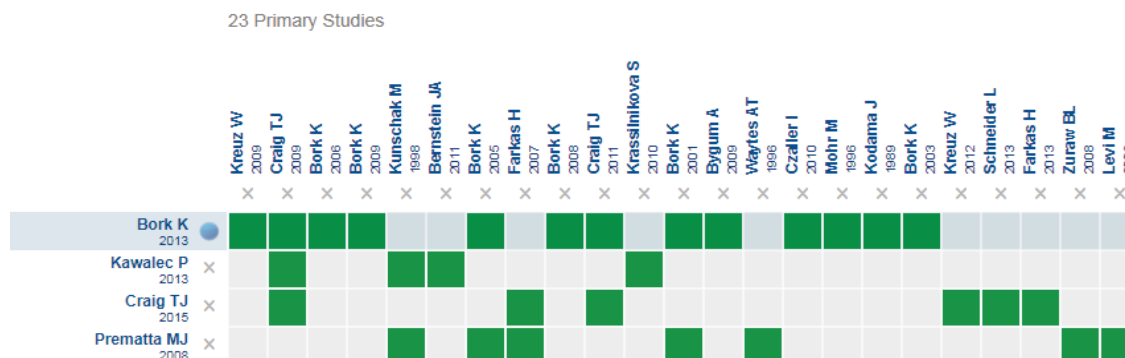
Qué tipo de desenlaces se midieron	Las distintas revisiones sistemáticas reportaron los siguientes desenlaces, entre otros: ▪ Tiempo hasta el inicio de remisión de síntomas. ▪ Tiempo de aparición de síntomas menores ▪ Proporción de pacientes que respondieron al tratamiento antes de las 4 horas desde la intervención. ▪ Duración de ataque abdominal. ▪ Tiempo desde infusión hasta la completa resolución de síntomas. ▪ N° pacientes con alguna mejora en 30 minutos desde la infusión. ▪ % de pacientes con desmejora en síntomas después del inicio del tratamiento . ▪ Frecuencia anual de ataques ▪ N° de pacientes que sufrieron ataques severos. ▪ Puntaje en Calidad de Vida (QoL).
Financiamiento de los estudios	Los estudios IMPACT-1 e IMPACT-2 fueron financiados por CSL Behring.

Resumen de resultados

Los desenlaces reportados, principalmente, corresponden a la mediana de tiempo en que se inicia la remisión de síntomas o se logra la completa resolución de síntomas de un ataque de Angioedema Hereditario.

A continuación, se presenta el resumen de la evidencia sobre la efectividad sobre pacientes que requieren de tratamiento por episodios agudos de Angioedema Hereditario, evaluando la certeza en la evidencia de acuerdo a una adaptación de la metodología GRADE.

Figura 1. Matriz de Evidencia de Epistemonikos para Inhibidor de C1 Esterasa Humana (Berinert®)



Inhibidor de C1 Esterasa Humana (Berinert®)

Tabla 2. Resumen de evidencia para Inhibidor de C1 Esterasa Humana (Berinert®) en relación a placebo en pacientes con episodios agudos (moderados a severos) de Angioedema Hereditario

Resultado	Estudio Nº de participantes (Tipo de Estudio)	Efectos absolutos anticipados (RI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin Berinert®	Con Berinert®	P-value*		
Tiempo de inicio de remisión de síntomas (mediana de horas)	IMPACT 1 Nº de participantes : 85 (ECA)	1,5 horas	0,5 horas	0,003	⊕⊕⊕○ MODERADO a	El inhibidor de C1 esterasa humano probablemente reduce el tiempo de inicio de remisión de síntomas.
Tiempo hasta completa remisión de síntomas (mediana de horas)	IMPACT 1 Nº de participantes : 85 (ECA)	7,8 horas	4,9 horas	0,024	⊕⊕⊕○ MODERADO a	El inhibidor de C1 esterasa humano probablemente implica una alta reducción de tiempo hasta la casi completa remisión de síntomas.

* Peto-Peto Wilcoxon. Prueba no paramétrica para comparar medianas y determinar qué diferencia sea estadísticamente significativa

RI: Rango Inter cuartilico; ECA: Ensayo controlado aleatorizado.

a. Tamaño de muestra pequeño.

Consideraciones adicionales

Los desenlaces que fueron incluidos en este resumen son aquellos considerados como primarios en el diseño de ensayos clínicos. Además, son los reportados en revisiones sistemáticas consideradas.

Es relevante consignar que una variable crítica para determinar la efectividad es el tiempo que pasa desde el inicio del ataque hasta que el paciente recibe el tratamiento. Se encontró que el tiempo medio desde que el paciente recibe el tratamiento hasta que los síntomas empiezan a mejorar varía dependiendo de la inmediatez a la que se accedió al tratamiento: 53.5 minutos si se da el tratamiento antes de las 2 horas del inicio del ataque y 114 minutos si el tratamiento se inicia después de 2 horas de comenzado el ataque (8).

10. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se evaluó el Inhibidor de C1 Esterasa Humana (Berinert®) para el tratamiento de pacientes con episodios agudos de Angioedema Hereditario.

Resultados y descripción de la evidencia encontrada

Se encontraron dos estudios de costo efectividad que contienen como comparadores al Inhibidor de la C1 esterasa (10) (11). Se presenta la evidencia en la tabla 3. Además, se encontró un documento de recomendación de agencias gubernamentales (12).

Se utilizaron modelos de: árbol de decisión y “discrete event simulation model”. Para estimar QALYs, se utilizaron herramientas tales como EQ-5D, SF-36 Y SF-12, y Visual Analogue Scale. En los estudios se consideró un período de análisis de 1 año o de un ataque (definido como 96hs). Se incluyeron costos directos desde la perspectiva del sistema público de salud.

De la evidencia encontrada se aprecia que el tratamiento puede ser costo efectivo pero es conveniente disminuir su costo lo mayor posible para ello. Además, la incertidumbre respecto al costo del medicamento se refiere a la cantidad de dosis de Inhibidor de la C1 esterasa que se debe usar por episodio, la cual depende del peso del paciente.

Tabla 3. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas

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
Kawalec et al. 2013	Polonia, Euros, 20 12	Adultos con deficiencia en Inhibidor de C1 Esterasa	Icatibant Conestat alfa, Berinert® (20 U/kg), placebo.	Pagador del sistema de salud	1 año	Incluye: medicamento (vial Berinert® EUR 932,52), plasma, costos por cuidados hospitalarios y extra hospitalarios.	Para Berinert®, el incremento de una QALY en comparación con placebo es de EUR 27.786 (mediana).	Análisis de sensibilidad probabilístico: la probabilidad de que Berinert® esté por debajo del umbral de costo utilidad es de 41%	NR	24.278 euros(tripl e PBI per cápita)	
Helbert et al (publica do en Value in Health en 2012)	Reino Unido, Libras	Pacientes con ataques moderado a severo de Angioedem a Hereditario	Icatibant (30 mg subcutáneo) y C1-INH Berinert® (20 IU/kg intravenosa)	Sistema Público de Salud	1 ataque (96 horas)	Icatibant es 408,41 libras más barato por episodio.	Dado que se realiza un costo minimizació n se ve que, solo considerand o costo de droga, icatibant es más barato por episodio.	Análisis de sensibilidad probabilístico	Shire HGT	NR	El análisis arroja que en términos de utilidad los dos tratamientos no tienen diferencia significativa, siendo el costo el factor que diferencia a los tratamientos. Por ende, Icatibant sería más costo- efectiva

NR: No reportado. Tto: Tratamiento.

Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria

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

Canadá, CADTH: no se encontraron recomendaciones.

Australia, PBAC: el inhibidor de C1 esterasa no está financiado a pesar de que en 2015 había sido recomendado positivamente por MSAC² y ésta recomendaba que el precio se determine sobre la base del precio establecido para el tratamiento con Icatibant.

Inglaterra, NICE: no se encontraron recomendaciones.

Acuerdos de riesgo compartido

Se buscaron acuerdos de riesgo compartido en los países que se referencian en la sección de recomendaciones de agencias internacionales, pero no se encontraron.

En el ámbito nacional actualmente no existen ofertas de acuerdos de riesgo compartido. Se recomienda explorar acuerdos de rebajas de precio. Una línea de exploración podría ser la bonificación por parte del proveedor cuando sea necesario el uso de más de tres viales en un ataque.

Precio Máximo Industrial

El precio de referencia internacional del inhibidor de C1 esterasa es de \$357.042 (500 UI), el cual solo se pudo encontrar en Brasil.

En el ámbito nacional, se encontró un precio de \$417.000 por ampolla de 500UI, en Mercado Público.

El PMI calculado es de \$354.873 por 500 UI de Berinert®, que corresponde a la oferta presentada por el proveedor, con fecha 23 de noviembre de 2017.

Impacto Presupuestario

Se presentan dos escenarios de impacto presupuestal dependiendo del número de pacientes estimado. Por un lado, el escenario 1 (E1), un mínimo de 130 pacientes en el año base, tomando en cuenta la declaración de la Asociación de pacientes con Angioedema Hereditario, y por otro, un escenario 2 (E2), con un máximo de 371 pacientes, si se considera una prevalencia de 1 cada 50000 personas con Angioedema Hereditario. Para los dos escenarios se consideró que la prevalencia aumenta año a año a una tasa de 1,7 %.

² En inglés: Medical Services Advisory Committee, Australian Government.

Se consideró un promedio de 6 ataques al año para cada paciente. Dada la posología de la indicación, se considera que cada episodio agudo requeriría tres viales del inhibidor de la C1 esterasa.

Se utilizó un precio de \$354.873 por ampolla de 500UI, de acuerdo a la cotización de proveedor.

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

La estimación para el impacto presupuestario arrojó los siguientes resultados:

Tabla 4 Proyección Presupuestaria

Inhibidor de C1 esterasa	2018	2019	2020	2021	2022
E1	1.029.410	1.078.333	1.129.582	1.183.266	1.239.501
E2	2.934.113	3.073.559	3.219.631	3.372.646	3.532.934

Miles de pesos chilenos

11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Nombre Patología: Angioedema Hereditario

Garantía: Inhibidor de la C1 esterasa, humano (Berinert®)

Población Bajo Control: Existe Subdiagnóstico, no hay registro de la patología, se estima que actualmente entre la Red público y privada superan los 350 pacientes.

Especialidades requeridas: Inmunólogos

Equipo Profesional de Apoyo: Tecnólogos

Exámenes Asociados: Estudios inmunológicos C1 esterasa, C4, C1q.

Otros Requerimientos: Atención de Urgencia en caso requerido.

Red de atención Potencial: Potenciales Prestadores: establecimientos de la Red que cuenten con servicio de urgencias que permita la administración del fármaco.

Conclusión:

Se recomienda: Se deben definir centros de atención de urgencias en los que se pueda infundir el medicamento ante la atención de urgencias.

12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

Repercusiones éticas

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia Inhibidor C1 Esterasa Humana (Berinert®) contenida en este informe, el estudio controlado aleatorizado fue financiado por CSL Behring, el fabricante del fármaco.

Repercusiones sociales

Los pacientes con AH tratados con Inhibidor C1 Esterasa Humana (Berinert®) responden de buena manera, teniendo mejoría en la reducción del tiempo de inicio de remisión de los síntomas de la crisis de angioedema. Hay que considerar que la posible inclusión de este fármaco es por episodios, los que pueden llegar a comprometer gravemente la vía aérea. Cabe destacar que las complicaciones asociadas al tratamiento fueron pocas y son de bajo impacto. Esta patología afecta a grupos de niños y niñas, que pudieran ver afectado su rendimiento escolar debido a las crisis, así como presentar discriminación de pares por su condición. Los beneficios clínicos de las intervenciones tendrían impacto en este sentido.

Repercusiones jurídicas

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que para el medicamento en evaluación, desde el año 2012 a abril de 2017, no se registran acuerdos extracontractuales, ni litigios.

En otro orden de ideas, es dable indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

Por otra parte corresponde señalar que, considerando que el medicamento no cuenta con registro en el Instituto de Salud Pública de Chile, encontrándose éste en trámite, la CENABAST deberá tomar las precauciones necesarias con la finalidad de asegurar el abastecimiento del medicamento, en la medida que éste sea incorporado a la cobertura que otorga la ley N°20.850.

Así también, la CENABAST debe considerar mecanismos de riesgo compartido para la compra del producto en caso que éste sea incorporado al sistema de la ley N°20.850, en conformidad con lo expuesto en la presente evaluación.

Por último, corresponde señalar que la evaluación se ha ajustado a derecho.

13. 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.

14. 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.

REFERENCIAS

1. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. Wiley Online Library; 2014;69(5):602–16.
2. U.S. Food and Drug Administration. 2014.
3. Kawalec P, Holko P, Paszulewicz A, Obtulowicz K. [Administration of conestat alfa, human C1 esterase inhibitor and icatibant in the treatment of acute angioedema attacks in adults with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. Treatment comparison based on systematic review results] [Internet]. *Pneumonologia i alergologia polska*. 2013. p. 95–104. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/e24c1b4eebc97bc78d5386850d5333715b2dd445>
4. Prematta MJ, Prematta T, Craig TJ. Treatment of hereditary angioedema with plasma-derived C1 inhibitor. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. Dove Press; 2008 Oct [cited 2017 Jul 21];4(5):975–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19209279>
5. Bork K, Steffensen I, Machnig T. Treatment with C1-esterase inhibitor concentrate in type I or II hereditary angioedema: a systematic literature review. *Allergy asthma Proc* [Internet]. 2013 Jul 22 [cited 2017 Jul 21];34(4):312–27. Available from: <http://openurl.ingenta.com/content/xref?genre=article&issn=1088-5412&volume=34&issue=4&spage=312>
6. Craig TJ, Schneider LC, MacGinnitie AJ. Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2015 Sep [cited 2017 Jul 21];26(6):537–44. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/pai.12425>
7. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2009 Oct [cited 2017 Jul 21];124(4):801–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767078>
8. Kunschak M, Engl W, Maritsch F, Rosen FS, Eder G, Zerlauth G, et al. A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion* [Internet]. 1998 Jun [cited 2017 Jul 21];38(6):540–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9661687>
9. Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy RJ, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks - final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy* [Internet]. 2011 Dec [cited 2017 Jul 21];66(12):1604–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21884533>
10. Kawalec P, Holko P, Paszulewicz A. Cost-utility analysis of Ruconest®(conestat alfa) compared to Berinert® P (human C1 esterase inhibitor) in the treatment of acute, life-

- threatening angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *Adv Dermatology Allergol Dermatologii I Alergol. Termedia Publishing*; 2013;30(3):152.
11. Helbert M, Pang F, Alvarez-Reyes M, Pearson I, Wolowacz S, Diwakar L. PSY27 A Cost-Effectiveness Comparison of Icatibant and C1-Esterase Inhibitor Concentrate for the Symptomatic Treatment of Acute Attacks of Types I and II Hereditary Angioedema in the UK Setting. *Value Heal. Elsevier*; 2012;15(7):A513.
 12. MSAC A. Application No. 1394 – C1 Esterase Inhibitor concentrate for hereditary angioedema. 2015;



ANEXO SEGURIDAD

Inhibidor C1 Esterasa Humana (Berinert®)

Las reacciones adversas siguientes se basan en la experiencia post comercialización, así como en la literatura científica. Se utilizan las siguientes categorías estándares de frecuencia:

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	$< 1/10.000$ (incluidas notificaciones individuales)

Las reacciones adversas con Berinert® son raras.

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas con Berinert®.

Órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos vasculares				Desarrollo de trombosis*	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				Incremento de la temperatura, reacción en el punto de inyección	
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas o anafilácticas (por ejemplo, taquicardia, hipertensión o hipotensión, enrojecimiento, ronchas, disnea, cefalea, mareos, náuseas)	Shock

**En el intento de aplicar altas dosis de Berinert® en el tratamiento o profilaxis del Síndrome de extravasación capilar (SEC) antes, durante o después de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (indicación y posología no aprobadas), en casos individuales con desenlace fatal.*