

## **INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE**

**Condición de Salud:** Enfermedad de Huntington.

**Tecnología Sanitaria Evaluada:** Tetrabenazina.

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 N° 20.850. "Ley Ricarte Soto".

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Enfermedad de Huntington. 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 1ª Edición: 2017

2ª Edición: agosto de 2018



## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	4
2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN.....	5
3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA .....	5
4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS .....	5
5. RESUMEN EJECUTIVO .....	6
6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD .....	8
7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	9
8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS .....	10
9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO .....	11
10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS.....	12
11. ANÁLISIS ECONÓMICO.....	17
13. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES .....	22
14. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	24
15. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN.....	26
16. CONCLUSIÓN .....	27
17. REFERENCIAS .....	28
19. AGRADECIMIENTOS .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>

## ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

### 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 6° del Reglamento mencionado, según lo indicado en el Numeral 9 del presente informe.



## **2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN**

Tetrabenazina

## **3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA**

Enfermedad de Huntington.

## **4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS**

Evaluación de tratamiento farmacológico con Tetrabenazina, para la Enfermedad de Huntington.

## 5. RESUMEN EJECUTIVO

La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo heredado progresivo y fatal caracterizado por disfunción motora, cognitiva y del comportamiento, todo lo cual contribuye a la discapacidad acumulativa y la pérdida de la calidad de vida. Por el momento no existe una cura para ésta.

La enfermedad de Huntington (EH) es causada por la expansión de repeticiones de tres nucleótidos, citosina-adeninaguanina (tripleto CAG) en el gen huntingtina del cromosoma 4 p16.3. Cuanto mayor es la expansión de las repeticiones CAG, antes aparece la enfermedad. Es considerada una enfermedad rara con muy baja prevalencia, estimada a nivel mundial en 2,7 por 100.000 habitantes, con diferencias entre regiones del mundo (2,1 a 10 por 100.000 mil habitantes). En el año 1994, se reportó para Chile una prevalencia de 1 por 100.000 habitantes.

Los síntomas generalmente aparecen entre las edades de 35 y 40 años. El síntoma más llamativo y característico es la Corea, o movimientos involuntarios parecidos a una danza, que parecen sin propósito y abruptos. A medida que la gravedad de los síntomas progresa, los pacientes presentan un mayor riesgo de morir debido a complicaciones, como caídas y aspiraciones. El período medio entre el diagnóstico y la muerte del paciente es de 20 años.

Este informe evalúa el uso de tetrabenazina para el tratamiento sintomático de pacientes con EH.

Esta condición de salud no cuenta con ningún tipo de cobertura financiera en las garantías explícitas en salud (GES) y en la ley Ricarte Soto (LRS), en la actualidad.

### **Eficacia de los tratamientos**

En cuanto a la eficacia de los tratamientos:

Tetrabenazina 1ª línea

Se encontraron 2 revisiones sistemáticas que reportan 1 estudio controlado aleatorizado que evalúa la eficacia de la tetrabenazina para pacientes con EH.

- En comparación a placebo, la tetrabenazina probablemente implica una alta reducción en corea (medida en la escala UHDRS) y en la escala CGI.
- Además, podría contribuir en una alta reducción en el componente motor total de la escala UHDRS.

### **Análisis Económico**

De las agencias internacionales consultadas no se encontraron recomendaciones para este tratamiento.

La búsqueda de la revisión de evaluaciones económicas arrojó sólo un resultado para la enfermedad de Huntington y tetrabenazina. Aun cuando la evidencia encontrada sugiere que el tratamiento considerado sería costo efectivo, se considera que no existe suficiente evidencia para realizar tal inferencia con suficiente robustez. A esto se suma que el estudio sólo se ha reportado resumidamente y de forma parcial sin entregar algunos datos necesarios para la toma de decisiones.

El impacto presupuestario para el año 2019 asciende a \$MM613 para la enfermedad de Huntington y tetrabenazina.

### **Implementación y efectos en las redes asistenciales**

En general se recomienda su implementación, sujeta al cierre de ciertas brechas que requieren ser abordadas, relacionadas al número de establecimientos disponibles (especialmente en el norte del país), recursos humanos y la disponibilidad de pruebas genéticas para el diagnóstico.

### **Cuadro resumen de la evaluación**

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable / No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Huntington	Tetrabenazina	Si	Favorable	No se excluye	

## 6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo heredado progresivo y fatal caracterizado por disfunción motora, cognitiva y del comportamiento, todo lo cual contribuye a la discapacidad acumulativa y la pérdida de la calidad de vida(1). Por el momento no existe una cura para ésta.

La Enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo del sistema nervioso central de carácter hereditario autosómico dominante, causado por la expansión de repeticiones de tres nucleótidos, citosina-adeninaguanina (triplete CAG) en el gen huntingtina del cromosoma 4 p16.3. Cuanto mayor es la expansión de las repeticiones CAG antes aparece la enfermedad (2–4).

La EH es una enfermedad rara con muy baja prevalencia. En 2016 se estimó una prevalencia a nivel mundial de 2,7 por 100.000 habitantes, con diferencias entre regiones del mundo (2,1 a 10 por 100.000 mil habitantes) (3) (5). En efecto, existe una tasa de prevalencia menor en países del este asiático y en la población de raza negra y una mayor prevalencia en poblaciones de origen caucásico, no registrándose diferencias entre hombres y mujeres (6)(7). En el caso de Chile se ha reportado una prevalencia de 1 por cada 25.000 habitantes en el año 1994 (8).

Por otro lado, se ha reportado mortalidad por EH en un estudio que abarco un periodo de 30 años y unas 1.556 muertes en España, lo que determino tasas de mortalidad de 0,076 por cada 100.000 habitantes en 1984 a 0,157 en 2013(9).

Los síntomas generalmente aparecen entre las edades de 35 y 40 años, pero se han registrado casos desde los cinco años de edad. Estos síntomas son devastadores e incapacitantes e implican trastornos del movimiento, incoordinación, deterioro cognitivo, cambios de la personalidad y conducta.

El síntoma más llamativo y característico es la Corea, o movimientos involuntarios parecidos a la danza, que parecen sin propósito y abruptos. A medida que la gravedad de los síntomas progresa, los pacientes corren un mayor riesgo de morir debido a complicaciones, como caídas y aspiraciones. El período medio entre el diagnóstico y la muerte del paciente es de 20 años (7)(10).

### **Diagnóstico e identificación de subgrupos**

Las pruebas genéticas para la EH se realizan midiendo la longitud de repetición CAG en el gen HTT. Se tiene un resultado "positivo" cuando el número de repeticiones CAG del gen de Huntington es superior a 39 (11).

El test diagnóstico se puede aplicar para confirmar o refutar el diagnóstico en pacientes con síntomas que sugieren EH. Por otro lado, también se puede aplicar de forma predictiva en

pacientes que no presentan síntomas de la enfermedad, pero que tienen un alto riesgo debido a su historia familiar.

## **7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES**

### **Tetrabenazina**

No existe cura ni tratamientos modificadores de la enfermedad para esta condición de salud. El tratamiento está enfocado en el manejo de los síntomas y soporte para optimizar la calidad de vida del paciente.

El ejercicio regular, terapias para mejorar el lenguaje, comunicación y terapia ocupacional, pueden ayudar a mejorar la comunicación y la calidad de vida del paciente. Por otra parte, el tratamiento integral del paciente en algunos casos requiere de tratamientos antidepresivos o estabilizadores del ánimo y tratamiento para suprimir movimientos involuntarios.

Los objetivos del tratamiento en general se centran en la reducción de los síntomas y ayudar a la persona a valerse por sí misma. Usualmente se recetan bloqueadores de la dopamina que ayudan a reducir los síntomas y controlar los movimientos involuntarios. A medida que la enfermedad progresa, los pacientes podrían necesitar de asistencia y cuidadores.

La deutetetrabenazina (12), es una nueva alternativa no solicitada para evaluación, pero que recientemente ha sido aprobada sólo en Estados Unidos (1) por la FDA (US Food and Drug Administration), para el tratamiento la Corea asociada a la enfermedad de Huntington. Y que ponemos en conocimiento como parte del resultado del análisis del tratamiento de Tetrabenazina.

La deutetetrabenazina es una forma deuterada de tetrabenazina y es un inhibidor del transportador de monoaminas vesiculares 2 (VMAT2). La sustitución del hidrógeno por deuterio en las posiciones clave de la molécula de tetrabenazina permite una semivida más prolongada del fármaco y una dosificación diaria menos frecuente. La deutetetrabenazina se administra dos veces al día hasta una dosis diaria máxima de 48 mg, que corresponde a una dosis diaria similar de 100 mg de tetrabenazina. En un ensayo clínico de Fase III, hubo una mejoría estadísticamente significativa de la Corea en sujetos con HD, así como mejoras en la impresión global de cambio evaluadas tanto por pacientes como por médicos. Esta mejora se observó sin efectos adversos significativos ya que el perfil de tolerabilidad general de la deutetetrabenazina fue similar al placebo. La somnolencia fue el síntoma más común en el grupo de deutetetrabenazina. En un estudio donde los sujetos se convirtieron de tetrabenazina a deutetetrabenazina en forma abierta y estudios de comparación indirectos entre tetrabenazina y deutetetrabenazina, hay una sugerencia de que aunque la eficacia para la corea es similar, los datos pueden favorecer levemente la tetrabenazina, pero los efectos

adversos y la tolerabilidad favorecen fuertemente la deutetrabenazina(12). Para el análisis de la percepción de esta nueva alternativa y de la cautela al interpretar los resultados de los estudios sobre la comparación de deutetrabenazina y tetrabenazina puede profundizarse en Sung et al., (13) y Rodriguez et al., (1); respectivamente.

## 8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

La tetrabenazina es una sustancia ampliamente utilizada para el tratamiento de los trastornos del movimiento de tipo hiperkinético, especialmente el corea y la discinesia tardía. La tetrabenazina es un análogo sintético de la reserpina y otros alcaloides de la Rauwolfia serpentina y, en términos químicos, corresponde a un derivado sintético de tipo benzoquinolicina – (SS, RR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1, 3, 4, 6, 7, 11 bhexahidro pirido [2,1 α] isoquinolin-2-ona) (14). La tetrabenazina se usa ampliamente en Europa, como en Norteamérica y en Australia (1).

### Tetrabenazina

#### **Registro e Indicación**

Tetrabenazina se encuentra registrada por el Instituto de Salud Pública (ISP) e indicada para la condición evaluada.

#### **Presentaciones**

COMPRIMIDOS 25 mg

#### **Laboratorio**

TETMODIS® AXON PHARMA S.p.A

#### **Posología**

La dosis y la administración son individuales para cada paciente. Se recomienda utilizar una dosis inicial de 12,5 mg con 1 a 3 tomas al día. Este valor puede ser incrementado en 12,5 mg cada 3 ó 4 días hasta que se observe el efecto óptimo o hasta que se produzca intolerancia (sedación, parkinsonismo, depresión). La dosis diaria máxima es de 200 mg. Si no se verifica una mejora con la dosis máxima en 7 días, es poco probable que el medicamento aporte un beneficio al paciente (ya sea mediante un aumento de la dosis o mediante una extensión de la duración del tratamiento). Se ha reportado en un estudio retrospectivo de pacientes tratados con tetrabenazina a largo plazo con una duración media de 2,4 años, se observó una mejoría clínica de los síntomas motores en el 83% de los pacientes.

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
F-18504/16	TETMODIS COMPRIMIDOS 25 mg	18-02-2011	AXON PHARMA S.p.A.

## 9. ANÁLISIS 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 7º y 8º 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° 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° 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° 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

### 10a. EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

Se evaluó la eficacia del tratamiento con Tetrabenazina para el tratamiento de corea en personas con EH.

#### Resultados de la búsqueda de evidencia

Los resultados de la recopilación de la evidencia son presentados para la tecnología evaluada. La información presentada fue extraída de 2 revisiones sistemáticas, publicadas en el 2009 y 2013, que evaluaron la tetrabenazina en pacientes diagnosticados con EH. En el único estudio aleatorizado controlado que fue incluido en las revisiones sistemáticas, se comparó tetrabenazina contra placebo. A continuación, en la Tabla 1, se muestra un resumen con la evidencia encontrada.

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada

Cuál es la evidencia. (Véase matriz de evidencia en Epistemonikos, figura 1)	Se encontraron dos revisiones sistemáticas (15,16) relevantes para la pregunta que se está intentando responder. Estas revisiones sistemáticas incluyen 1 estudio controlado aleatorizado (HSG 2006) (17).
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	El estudio controlado aleatorizado incluyó individuos con Enfermedad de Huntington confirmada.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	El estudio controlado aleatorizado utilizó dosis variables, según la tolerabilidad del paciente, entre 12,5 mg/día hasta 100 mg/día. El estudio controlado aleatorizado comparó Tetrabenazina contra placebo.
Qué tipo de desenlaces se midieron	Las distintas revisiones sistemáticas reportaron los siguientes desenlaces, entre otros: Variación de puntaje UHDRS <sup>1</sup> en corea total Variación de puntaje CGI <sup>2</sup> Variación de puntaje UHDRS motor Lista de chequeo funcional UHDRS
Financiamiento de los estudios	El estudio fue financiado por PrestwickPharmaceuticals, Inc.

UHDRS: Escala "Unified Huntington's Disease Rating Scale", CGI: Escala "Clinical Global Impression Scale"

#### Resumen de resultados

La información sobre los efectos de la Tetrabenazina está basada en este único estudio con una población total de 84 personas. El resumen de los resultados es el siguiente:

- La Tetrabenazina redujo la carga de corea significativamente y fue bien tolerada, además de no haberse encontrado efectos adversos importantes en términos

<sup>1</sup> Unified Huntington's Disease Rating Scale

<sup>2</sup> Clinical Global Impression Scale

generales. La reducción de corea fue clínica y estadísticamente significativa y se mostró positiva en términos del beneficio clínico general (CGI). Todo lo anterior en comparación con placebo (17).

- El outcome primario, variación del puntaje de corea, según la escala UHDRS, mostró una reducción de 5 unidades para los pacientes con Tetrabenazina comparado con los pacientes que recibieron placebo (reducción de 1,5 unidades), estadísticamente significativo (17).
- Tetrabenazina fue superior a placebo, con un efecto ajustado de -0,7 (efecto positivo) en la escala CGI (17), estadísticamente significativo.
- Por otro lado, la diferencia del puntaje motor total UHDRS, entre Tetrabenazina y placebo no fue estadísticamente significativa ( $p=0,08$ ).

Figura 1. Matriz de Evidencia de Epistemonikos

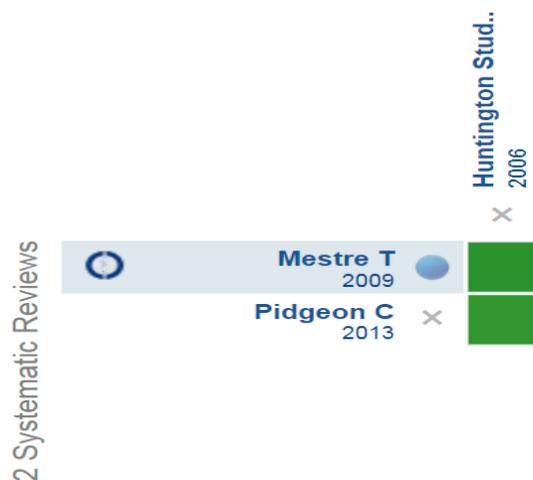


Tabla 2. Resumen de evidencia para Tetrabenazina en pacientes con enfermedad de Huntington.

Resultado	Valor-p	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Con Tetrabenazina	Con Placebo	Diferencia		
Disminución en escala UHDRS, corea total máxima. *	0,0001	-5	-1,5	-3,5 [-5,2;-1,9]	⊕⊕⊕○ MODERADO a	La Tetrabenazina probablemente implica una alta reducción en corea en la escala UHDRS.
Mejora en CGI global**	0,007	3	3,7	-0,7 [-1,3;-0,2]	⊕⊕⊕○ MODERADO b	La Tetrabenazina probablemente implica una mejora en la escala CGI.
Disminución en escala UHDRS, componente motor total	No significativo	-6,8	-3,5	-3,3 [-7;0,3]	⊕⊕○○ BAJA c	La Tetrabenazina podría implicar una alta reducción en el componente motor total de la escala UHDRS.

El riesgo con placebo está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos

\*La escala UHDRS de evaluación clínica consta de 4 componentes que evalúa la función motora, aspectos cognitivos, comportamiento y habilidades funcionales.

\*\*La escala CGI es una escala de 7 (1 a 7) puntos que provee un resumen general de medidas clínicas que permiten evaluar globalmente a un paciente.

UHDRS: Unified Huntington's Disease Rating Scale, CGI: Clinical Global Impression Scale

a. Media de unidades de puntaje de la escala, Brackets: IC 95%

b. Riesgo de imprecisión serio (muestra pequeña)

c. Riesgo de imprecisión serio (muestra pequeña y resultado no significativo)

### **Consideraciones adicionales**

Luego de la revisión de la literatura encontrada y a las revisiones sistemáticas reportadas, se determina que los outcomes relevantes de reportar son: variación en escala UHDRS de corea total máxima, mejora en CGI global y disminución del componente motor en escala UHDRS.

Es importante mencionar que ambos grupos presentaron eventos adversos serios. Sin embargo, el más grave fue un suicidio en el grupo de Tetrabenazina, a pesar del resultado normal en la

evaluación HAM-D, por lo cual el estudio recomienda precaución al medir el riesgo de suicidio en asociación con la Tetrabenazina.

## **10B. SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS**

### **Tetrabenazina**

En un 45 % de los casos, las reacciones adversas que ocurren están relacionadas con la dosis. Las reacciones adversas incluyen somnolencia, depresión (la cual está asociada con pensamientos y comportamientos suicidas) y parkinsonismo. Estas reacciones adversas generalmente desaparecen tan pronto como el tratamiento se interrumpe.

Las reacciones adversas notificadas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia (muy frecuentes:  $\geq 1/10$ ; frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuente:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; muy raras:  $\leq 1/10.000$ ; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)).

**Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con Tetrabenazina**

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy rara	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones					Neumonía	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					Leucopenia	
Trastornos del sistema inmunológico						
Trastornos endocrinos						
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					disminución del apetito, deshidratación	incremento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Depresión	agitación, ansiedad, confusión, insomnia			agresividad, ira, ideación suicida	desorientación, trastornos del sueño, inquietud nerviosa, nerviosismo

<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	somnolencia, parkinsonismo (puede incluir problemas del equilibrio), temblor o exceso de salivación				síndrome neuroléptico maligno (SNM)	ataxia, acatisia, distonía, pérdida de memoria, mareo
<b>Trastornos oculares</b>					crisis oculogiras, fotofobia	
<b>Trastornos cardiacos</b>						bradicardia
<b>Trastornos vasculares</b>						hipotensión postural, crisis hipertensivas
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>						
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>						problemas con la deglución, náusea, vómito, dolor epigástrico, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca
<b>Trastornos hepatobiliares</b>						
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>					sarpullido, prurito, urticaria	hiperhidrosis



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Trastornos renales y urinarios						
Trastornos del aparato reproductor y de la mama						Ciclo menstrual irregular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						fatiga, debilidad, hipotermia
Exploraciones Complementarias					disminución de peso	incremento de peso
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos					Caídas	

No hay reacciones adversas reportadas en la EMA post comercialización  
El ISP no reporta RAM notificadas en el período entre 2015 y junio de 2017.

## 11. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se analizó la Tetrabenazina para pacientes con enfermedad de Huntington.

### **Resultados y descripción de la evidencia encontrada**

Al realizar una revisión de la literatura de evaluaciones económicas, se encontró un resumen que evaluaban enfermedad Huntington y Tetrabenazina.

Se ha encontrado sólo un estudio de costo efectividad pertinente con información parcializada y resumida (18). Este estudio compara Tetrabenazina con Olanzapina, Haloperidol y Risperidona desde la perspectiva del gobierno en el contexto mexicano. Toma en cuenta costos directos médicos, costo del medicamento y los asociados a efectos adversos. Utiliza un Modelo de Markov y un horizonte temporal de 80 semanas. Para estimar utilidades hace uso del cuestionario “Huntington’s disease health-related quality of life” y opinión de expertos. No pudo determinarse el sesgo por financiamiento del estudio debido a que este no fue declarado en el reporte encontrado en la revista Value in Health.

Los resultados arrojan que Tetrabenazina es costo efectivo ya que aparece como la opción más barata y más efectiva (mayor generación de QALYs y mayor porcentaje de pacientes tratados satisfactoriamente) en comparación con los otros tratamientos considerados. A pesar de que la evidencia encontrada sugiere que el tratamiento considerado sería costo efectivo, se considera que no existe suficiente evidencia para realizar tal inferencia con suficiente robustez (tabla 4).



**Tabla 4. 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
<b>Tetrabenzina</b>											
Sanchez et al. 2014 (18)	Mexico Peso Mexicano	Pacientes con la enfermedad de Huntington para el tratamiento de Corea	-Tetrabenzina vs Olanzapina, -Tetrabenzina vs Haloperidol y - Tetrabenzina vs Risperidona	Gobierno Mexicano	80 semanas con ciclos de una semana	Costo por paciente: Tetrabenzina (\$3,728USD) (\$1.847)*, Risperidona (\$ 4,632USD) (\$2.294)*, Haloperidol (\$4,790USD)(\$2.373)*, Olanzapina (\$4,954)(\$2.454)* *: Tipo cambio promedio del 2013	En términos de efectividad, Tetrabenzina es 56 % más efectiva que sus comparadores y un mayor número QALYs ganados (1.166)	Probabilístico univariado. Tetrabenzina presenta el menor costo con respecto a sus comparadores.	No reporta	No definido	El tratamiento de Tetrabenzina con respecto a las otras alternativas es considerado que sería costo efectivo. Pero se considera que no existe suficiente evidencia para realizar tal inferencia con suficiente robustez.

NA: No aplica; NR: No reportado; RCEI: Razón de costo-efectividad incremental; \* Cifras a dólares promedios y tipo de cambio promedio del 2013

**Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria**

No se encontraron recomendaciones de agencias internacionales del tratamiento con Tetrabenazina en la EH.

**Acuerdos de riesgo compartido**

Buscando en las mismas agencias internacionales mencionadas en la sección anterior, no se encontró información pertinente.

En el caso de las ofertas recibidas por el Ministerio de Salud, las ofertas recibidas por el laboratorio proveedor de Tetrabenazina sólo incorporan el precio con y sin descuento. Resumiendo, el laboratorio no ofreció un acuerdo de riesgo compartido.

**Precio Máximo Industrial**

En el caso del precio de referencia internacional para Tetrabenazina (por comprimido de 25 mg), se utilizó el promedio de los 3 menores precios obtenidos de Argentina, Brasil, Colombia, México y Perú que fueron convertidos a USD. En el caso de Tetrabenazina (por comprimido de 25 mg), se ocupó el promedio de los precios de Argentina, Colombia y Perú. Se utilizó el tipo de cambio promedio de 2017 (649.9 \$/dólar).

Por último, el precio de las ofertas entregadas por proveedores se utilizó las cotizaciones recibidas a través del proceso de solicitud de información a proveedores. En el caso de Tetrabenazina (por comprimido de 25 mg), se utilizó la oferta recibida por Axon – Pharma.

**Tabla 5. Precio Máximo Industrial del tratamiento evaluado.**

<b>Tratamiento</b>	<b>Mercado Público</b>	<b>Precio de referencia internacional</b>	<b>Cotizaciones</b>	<b>Precio Máximo Industrial</b>
Tetrabenazina por cada comprimido 50 mg	\$ 3.085	\$3.523	\$2.200	\$2.200

**Costo por paciente**

Tetrabenazina

La dosis y la administración son individuales para cada paciente. Se recomienda utilizar una dosis inicial de 12,5 mg con 1 a 3 tomas al día. Este valor puede ser incrementado en 12,5 mg cada 3 ó 4 días hasta que se observe el efecto óptimo o hasta que se produzcan efectos de intolerancia que puede llegar al 17% (19)(sedación, parkinsonismo, depresión). La dosis diaria máxima es de 200

mg. Para este caso, se considerará como supuesto que un paciente utiliza una dosis de 75 mg, es decir, 1 comprimido 3 veces al día(19)(17). El precio de cada comprimido es de \$2.680 (IVA incluido) para el presente año por comprimido de 25 mg de Tetmodis® (Tetrabenazina). De esta forma, el costo anual es de \$ 2.895.377 por paciente.

### **Impacto presupuestario**

Considerando la población del país según la estimación del último censo (17.574.003) una prevalencia de 1,3 por 100.000 personas, se estiman 249 personas en promedio con Huntington para los próximos 5 años<sup>3</sup>. Para este impacto presupuestario se supone que un paciente medio podría necesitar una dosis diaria de hasta 75 mg diaria. Se asume que el 17% de los pacientes no responden al tratamiento durante el primer año y que los pacientes se mantienen bajo tratamiento mientras se mantenga la respuesta a este (17)(19).<sup>4</sup> Se utilizó el precio de cotización recibida por laboratorio (\$2.200 por cada comprimido). Además, se consideró como parte del análisis el diagnóstico de la EH (costo test genético \$40.000).

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento poblacional del 1.06% de acuerdo a los resultados del censo del 2017 y un aumento del 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile.

**Tabla 2. Oferta recibida por parte de laboratorio.**

Tratamiento	Presentación	Precio ofertado
Tetrabenazina	Comprimido 25 mg	\$2.200

Con esto, la proyección presupuestaria de estos tratamientos es la siguiente:

**Tabla 7. Impacto presupuestario para cada tratamiento (MM\$).**

Alternativa terapéutica	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Tetrabenazina	613	628	653	680	708
Diagnóstico	6,86	0,13	0,14	0,14	0,15

<sup>3</sup> Cálculo realizado en base al número de personas con EH controladas en el sector público y la proyección de cobertura efectiva, la potencial demanda en el sector privado y el estudio Cruz-Coke R., y Moreno RS(8).

<sup>4</sup> Basado en el estudio "Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease A randomized controlled trial." Group HS 2006 (17)

### 13. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

**Nombre Patología:** Enfermedad de Huntington

**Garantía:** Tetrabenazina

**Población Bajo Control:**

Población bajo Control:	Hombres	34
	Mujeres	71
	Total	105

Procedencia	Personas
Santiago	65
Antofagasta	1
Arauco	1
Arica	1
Concepción	3
Copiapó	2
Curicó	2
Iquique	2
La Unión	1
Los Andes	1
Melipilla	1
Purén	1
Rancagua	1
Rengo	2
San Felipe	1
San Fernando	1
San Vicente	1
Talca	7
Talcahuano	1
Temuco	1
Valparaíso	6
Victoria	1
Viña del mar	1
Yungay	1
Total	105



**Especialidades requeridas:** Neurólogo y Psiquiatras

**Equipo Profesional de Apoyo:** Químicos farmacéuticos, Enfermeras y Psicólogos.

**Exámenes Asociados:** Pruebas genéticas para enfermedad de Huntington las cuales se realizan en laboratorio de Universidad Católica (envían a Clínica Mayo) y Universidad del Desarrollo con un costo aproximado de \$ 40.000.

**Red de atención Potencial:**

Establecimientos con pacientes Por Servicio de Salud (oferta Institucional)
Hospital Doctor Hernán Henríquez Aravena
Hospital Base Osorno
Instituto Psiquiátrico Dr. José Horwitz Barak
Hospital Barros Luco-Trudeau

### **Conclusión**

**Recomendación media baja**, sujeta al cierre de ciertas brechas que requieren ser abordadas. El detalle de las brechas es el siguiente:

- Brecha número de establecimientos sin oferta especialmente Área norte del País.
- Recurso humano Insuficiente equipo de apoyo.
- No existe la oferta de pruebas genéticas en el sistema público.

## 14 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 de Tetrabenazina contenida en este informe, el estudio controlado aleatorizado fue financiado por PrestwickPharmaceuticals, Inc.

Respecto a la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en la evaluación económica de Tetrabenazina, los autores no reportaron si existía o no conflictos de interés.

### Repercusiones Sociales

Dado que los pacientes con EH tratados con tetrabenazina responden de buena manera, teniendo mejorías con la reducción de movimientos involuntarios y en su estado clínico general, esto tendría impacto en el desarrollo de los pacientes en las distintas etapas de la vida, en particular en la edad adulta (edad de diagnóstico más frecuente), facilitando su inserción en el mercado laboral.

Cabe destacar que las complicaciones asociadas al tratamiento fueron pocas lo que sería un aspecto positivo a considerar. Es importante destacar que esta enfermedad tiene efectos como el estigma social que afectan de manera significativa la calidad de vida y desenvolvimiento social de estos pacientes, por lo que los beneficios clínicos señalados también tendrían un impacto en esta esfera. Por otra parte, debido a que podría aumentar la autonomía de algunos pacientes, el apoyo requerido por familiares u otras redes de apoyo podría disminuirse, lo que tendría un impacto en su entorno social.

### 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 belimumab.



Artículo 12 del reglamento.	<p><b>Sujeción a la normativa aplicable.</b></p> <p>Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.</p>	Sí, el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	<p><b>Viabilidad de la Oferta.</b></p> <p>La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.</p>	La oferta es presentada en peso y tiene una vigencia superior a la requerida, por lo que la oferta se considera viable 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.

## **15. 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.



## 16. 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 para Tetrabenazina**, de acuerdo a lo establecido en el Título III. De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio.



## 17. REFERENCIAS

1. Rodrigues FB, Ferreira JJ, Wild EJ. Physician perception versus true efficacy of tetrabenazine for Huntington's disease. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2018;0(0):1–5. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2018.1490703>
2. MacDonald ME, Ambrose CM, Duyao MP, Myers RH, Lin C, Srinidhi L, et al. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*. 1993;72(6):971–83.
3. Cáffaro Rovira M, Salom Castell MM. [Huntington's Disease in Balearic Islands Population-Based Registry of Rare Diseases: Prevalence and Mortality during the Period 2010-2013. Spain]. *Rev Esp Salud Publica* [Internet]. 2017 Feb 16;91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28206985>
4. Arango-Lasprilla JC, Iglesias-Dorado J, Lopera F. Características clínicas y neuropsicológicas de la enfermedad de Huntington: Una revisión. *Rev Neurol*. 2003;37(8):758–65.
5. Orphane. Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos. Prevalencia, incidencia o número de casos publicados por orden alfabético de enfermedades. *Inf Periódicos Orphanet, Ser Enfermedades Raras*. 2018;(1):1–89.
6. Rodríguez J, Díaz V, Rojas Y, Rodríguez Y, Núñez E. Actualización en enfermedad de Huntington. *Gen Univ Vladimir Ilich Lenin* [Internet]. 2013;17(1):546–57. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/ccm/v17s1/ccm03513.pdf>
7. Yero T, Rey JA. Tetrabenazine ( Xenazine ), An FDA-Approved Treatment Option For Huntington ' s Disease – Related Chorea. *P T* [Internet]. 2008;33(12):690–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19750050>  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2730806>
8. Cruz-Coke R, Moreno RS. Genetic epidemiology of single gene defects in Chile. *J Med Genet*. 1994;31(9):702–6.
9. Sánchez-Díaz G, Arias-Merino G, Villaverde-Hueso A, Morales-Piga A, Abaitua-Borda I, Hens M, et al. Monitoring Huntington's Disease Mortality across a 30-Year Period: Geographic and Temporal Patterns. *Neuroepidemiology*. 2017;47(3–4):155–63.
10. Watt D. Book reviewsBook reviewsWattDavid081990203728731Huntington's Disease: A Disorder of Families. By FolsteinS. E.. (Pp. 251; £25.00.) Johns Hopkins University Press: Baltimore. 1989.Copyright © Cambridge University Press 19901990Cambridge University Presspdf. *Psychol Med* [Internet]. 1990 Aug 9;20(03):728. Available from: [http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S0033291700017281](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0033291700017281)
11. Novak MJU, Tabrizi SJ. Huntington's disease. *Bmj* [Internet]. 2010;340(jun30 4):c3109–c3109. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.c3109>
12. Dean M, Sung VW. Review of deutetrabenazine: A novel treatment for chorea associated with Huntington's disease. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:313–9.
13. Sung VW, Iyer RG, Gandhi SK, Shah-Manek B, DiBonaventura M, Abler V, et al. Physician

- perceptions of pharmacologic treatment options for chorea associated with Huntington disease in the United States. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2018;34(4):643–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2018.1435518>
14. M. Martín-Carrasco. Tetrabenazina en los trastornos del movimiento. *Psicogeriatría* [Internet]. 2010;2(1):3–14. Available from: [http://www.viguera.com/sepg/pdf/revista/0201/0201\\_0003\\_0014.pdf](http://www.viguera.com/sepg/pdf/revista/0201/0201_0003_0014.pdf)
  15. Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, Rosa M, Sampaio C. Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington’s disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009;(3):CD006456. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588393><http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006456.pub2/abstract>
  16. Pidgeon C, Rickards H. The pathophysiology and pharmacological treatment of Huntington disease. *Behav Neurol*. 2013;26(4):245–53.
  17. Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: A randomized controlled trial. *Neurology* [Internet]. 2006 Feb 14;66(3):366–72. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.wnl.0000198586.85250.13>
  18. Sanchez G, Gay JG, Elizondo M, Heredia I, Pozo L. Cost Effectiveness Study Of Tetrabenazine Therapy Of Chorea Associated With Huntington’s Disease. *Value Heal* [Internet]. 2014 May;17(3):A61. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301514004082>
  19. Shen V, Clarence-Smith K, Hunter C, Jankovic J. Safety and Efficacy of Tetrabenazine and Use of Concomitant Medications During Long-Term, Open-Label Treatment of Chorea Associated with Huntington’s and Other Diseases. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* [Internet]. 2013;3:1–13. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3822048&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>