



PERÚ

Ministerio
de Salud

Seguro Integral de Salud

Protocolo de evaluación rápida de seguridad y
efectividad del uso de Agalsidasa beta en el
tratamiento de pacientes con Enfermedad de
Fabry

Evaluación de Tecnologías Sanitarias
PERSE-SIS 04-2016

Abril 2016

1. Información General del Proyecto

1.1. Título del proyecto de evaluación

Protocolo de evaluación rápida de seguridad y efectividad del uso de agalsidasa beta para el tratamiento de pacientes con Enfermedad de Fabry.

1.2. Número de identificación

PERSE-SIS 04-2016

1.3. Tipo de evaluación

Protocolo de evaluación rápida de seguridad y efectividad de medicamento.

1.4. Entidad que solicita la evaluación del medicamento

Instituto Nacional de Salud del Niño, a través del Fondo Intangible Solidario de Salud.

Hospital Hipólito Unánue de la Región Tacna, a través del Fondo Intangible Solidario de Salud.

Hospital Daniel Alcides Carrión, a través del Fondo Intangible Solidario de Salud.

1.5. Grupos actores o grupos con interés en la tecnología a evaluar

Instituto Nacional de Salud del Niño.

Hospital Hipólito Unánue de la Región Tacna.

Hospital Daniel Alcides Carrión.

Fondo Intangible Solidario de Salud.

Asociación Peruana de Pacientes con Enfermedades de Depósito Lisosomal.

Genzyme del Perú S.A.C.

1.6. Equipo de trabajo

1. Luis Alexander Orrego Ferreyros, Magíster en Epidemiología Clínica de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Coordinador de las Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias en el Seguro Integral de Salud.

Datos de Contacto:

Nombre: Luis Alexander Orrego Ferreyros

Dirección: Carlos Gonzáles 212 Urb. Maranga, San Miguel, Lima, Perú

e-mail: lorrego@sis.gob.pe

2. Ana Carmela Vásquez Quispe Gonzáles, egresada de la Maestría de Salud Pública con mención en Epidemiología de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. SubGerente de Inteligencia de Seguros en el Seguro Integral de Salud.

Datos de Contacto:

Nombre: Ana Carmela Quispe Vásquez

Dirección: Carlos Gonzáles 212 Urb. Maranga, San Miguel, Lima, Perú

e-mail: cvasquez@sis.gob.pe

3. Fernando Enrique Durand Concha, egresado de la Maestría en Gerencia de Servicios en Salud de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Gerente Adjunto de Riesgos y Evaluación de las Prestaciones en el Seguro Integral de Salud.

Datos de Contacto:

Nombre: Fernando Enrique Durand Concha

Dirección: Carlos Gonzáles 212 Urb. Maranga, San Miguel, Lima, Perú

e-mail: fdurand@sis.gob.pe

4. José Emilio Aldana Carrasco, egresado de Maestría en Gerencia de Servicios de Salud de la Universidad ESAN. Gerente de Riesgos y Evaluación de las Prestaciones en el Seguro Integral de Salud.

Datos de Contacto:

Nombre: José Emilio Aldana Carrasco

Dirección: Carlos Gonzáles 212 Urb. Maranga, San Miguel, Lima, Perú

e-mail: jaldana@sis.gob.pe

1.7. Rol de funciones de los participantes

1. Luis Alexander Orrego Ferreyros

Función en el Proyecto: Líder de la ET, elaboración del protocolo de evaluación rápida.

2. Ana Carmela Vásquez Quispe Gonzáles

Función en el Proyecto: validación y revisión del protocolo de evaluación rápida.

3. Fernando Enrique Durand Concha

Función en el Proyecto: validación y revisión del protocolo de evaluación rápida.

4. José Emilio Aldana Carrasco

Función en el Proyecto: validación y revisión del protocolo de evaluación rápida.

1.8. Declaración de conflictos de interés

Utilizando la metodología de la OMS, todos los autores declaran no tener algún conflicto de interés (véase el Anexo).

2. Protocolo

2.1. Antecedentes

- a. Los aspectos a evaluar

Se realizará una evaluación sobre la seguridad y efectividad de la agalsidasa beta en Enfermedad de Fabry.

- b. La tecnología a evaluar

El fundamento del tratamiento sustitutivo enzimático es restaurar la actividad enzimática hasta un nivel suficiente para eliminar el sustrato acumulado en los tejidos de los órganos, previniendo, estabilizando o revirtiendo así el declive progresivo en la función de esos órganos antes de que se produzcan daños irreversibles.

Después de la perfusión intravenosa, la agalsidasa beta se elimina rápidamente de la circulación y es captada por los lisosomas de las células endoteliales y parenquimatosas, probablemente a través de receptores de manosa 6 fosfato, manosa y asialoglicoproteínas. (1)

- c. La condición y grupo de pacientes en quienes será aplicada la tecnología
La enfermedad de Fabry es una enfermedad progresiva heterogénea multisistémica hereditaria que afecta tanto a hombres como a mujeres. Se caracteriza por la deficiencia de α -galactosidasa. La actividad reducida o inexistente de la α -glucosidasa provoca la acumulación de GL-3 en los lisosomas de muchos tipos celulares, incluyendo las células endoteliales y parenquimatosas, lo que, en último lugar, provoca deterioros clínicos que pueden provocar la muerte como resultado de las complicaciones renales, cardíacas y cerebrovasculares. (1)
- d. La causa de la solicitud de evaluación de tecnología
El Fondo Intangible Solidario de Salud solicita la evaluación de la tecnología sanitaria agalsidasa beta como tratamiento para Enfermedad de Fabry, la cual a su vez fue solicitada Instituto Nacional de Salud del Niño y el Hospital Hipólito Unánue de la Región Tacna, a raíz de la aparición de un caso.
Luego de una primera revisión, se determina que la tecnología agalsidasa beta, comercializada en el Perú como Fabrazyme 35 mg, supera la tolerancia al riesgo para evaluación de tecnologías sanitarias en el Seguro Integral de Salud, por lo se consideró sea evaluada por el área de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en el SIS Central.
- e. Problema de política pública a resolver
La Enfermedad de Fabry está considerada en el Grupo 2 de Alta Prioridad del Listado de Enfermedades Raras y Huérfanas, aprobado mediante Resolución Ministerial N° 151-2014/MINSA, en el marco de la Ley N° 29698 que declaró de interés nacional la prevención, el diagnóstico, la atención integral de salud y la rehabilitación de las personas que padecen enfermedades raras y huérfanas.

2.2. Alcance

El alcance de la evaluación de la tecnología se describe en la Tabla 1.

Tabla 1

ALCANCE DE LA ET	
Población	Pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Fabry, de 8 años o mayores.
Intervención	Agalsidasa beta es una forma recombinante de la α -galactosidasa A humana y se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante a partir de un cultivo de células mamíferas procedentes de ovario de hámster chino (CHO). La secuencia de aminoácidos de la forma recombinante así como la secuencia nucleótida que la codificó son idénticas a las de la forma natural de la α -galactosidasa. Indicación: terapia de reemplazo enzimático en pacientes con Enfermedad de Fabry. Dosis: 1 mg/kg de peso en infusión endovenosa cada dos semanas. (1)
Comparador	Terapia estándar

El manejo estándar de la Enfermedad de Fabry se limita al tratamiento sintomático de las complicaciones desde un abordaje multidisciplinario, que incluye:

- En la evaluación inicial y seguimiento del paciente se debe investigar, la presencia de dolor neuropático, déficit motor, antecedente de Enfermedad vascular cerebral, hipohidrosis e intolerancia al frío/calor.
- En el área cardiovascular se debe investigar antecedente de infarto al miocardio, disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, intolerancia al ejercicio, palpitaciones, lipotimia, dolor precordial y edema de miembros inferiores.
- Con relación a la función renal se debe investigar compromiso de la función renal, debiendo interrogar: antecedente de diálisis, trasplante renal y síntomas de uremia.
- Controlar y vigilar la presión arterial, para retrasar el deterioro de la tasa de filtración glomerular y el grado de proteinuria.
- Administración de terapia antiproteinúrica en pacientes con Enfermedad de Fabry y afección renal.
- La administración combinada de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores del receptor de angiotensina.
- Se recomienda la administración de estatinas: pravastatina 40 mg/día o atorvastatina 10 mg/día, en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios I a III (tasas de filtración glomerular leve o moderadamente disminuidas).
- Con relación a las alteraciones dermatológicas, es fundamental investigar la presencia de angioqueratomas.
- Durante la exploración física del paciente se debe documentar: peso, talla, así como toma y registro de signos vitales completos.
- En el área cardiopulmonar se investigará: presión arterial (acostado, sentado y de pie), frecuencia cardiaca, plétora yugular, hepatomegalia, edema de miembros inferiores, pulsos distales, cianosis distal y llenado capilar.
- En la exploración neurológica se investigará funciones mentales superiores, alteración de pares craneales, déficit motor o sensitivo, alteraciones en cerebelo y sistema nervioso autónomo.
- Dentro de los estudios complementarios de la función cardiovascular se debe solicitar de forma individualizada: radiografía de tórax, electrocardiograma de reposo, ecocardiograma, estudio Holter, y estudio electrofisiológico.
- La solicitud de estudios especiales, principalmente de imagen o invasivos dependerá de las características clínicas que presente el paciente, entre se incluyen: resonancia magnética nuclear de encéfalo, angi resonancia de vasos intracraneales, PET y/o SPECT y estudios electrofisiológicos.
- La evaluación oftalmológica debe incluir: refracción, examen con lámpara de hendidura, tonometría y estudio de fondo de ojo.

	<ul style="list-style-type: none"> • La evaluación de la función del oído requiere rastro auditivo con otoemisiones acústicas, audiometría tonal, logaudiometría, potenciales evocados auditivos. • Se recomienda evaluar de forma sistémica la intensidad del dolor mediante el uso de escalas que permitan dar un seguimiento de la respuesta al tratamiento. • Se recomienda solicitar cada 12 meses un ecocardiograma, resonancia magnética cerebral si el estudio basal fue anormal, audiometría, examen oftalmológico, evaluar calidad de vida y evaluación neurológica.(2)
Resultados de salud	<p>Seguridad Porcentaje de pacientes que fueron retirados del estudio por causa de eventos adversos y riesgo relativo.</p> <p>Efectividad</p> <p>Resultados Primarios</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mejora en complicaciones renales, cardíacas, cerebrovascular y muerte (3) • Mejora en el promedio de filtración glomerular (4) <p>Resultados Secundarios</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mejora en la concentración plasmática y tisular de globotriaosylceramide (3) • Disminución de masa ventricular izquierda (4)

2.3. Objetivos de la ETeS

Realizar una evaluación rápida sobre la seguridad y efectividad de la tecnología agalsidasa en pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Fabry, de 8 años o mayores, a fin de contribuir con la toma de decisión de cobertura.

3. Metodología

El presente protocolo de evaluación rápida sintetizará la información sobre el problema de salud y el uso actual de la tecnología, la descripción de la tecnología y sus características, la seguridad y efectividad de la agalsidasa para el tratamiento de Enfermedad de Fabry.

3.1.1. Evaluación de la seguridad y efectividad (evidencia científica) sobre la tecnología en evaluación en la condición de interés.

3.1.1.1. Búsqueda de la evidencia

Inicialmente se realizará la búsqueda de evidencia científica en estudios secundarios en páginas web de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Grupos de Trabajo nacionales e internacionales.

Para evaluar la eficacia y seguridad de la tecnología de interés, también se tratará de identificar estudios agregativos como revisiones sistemáticas (RS) de intervenciones, en caso de no disponer de RS, se recurrirá a estudios primarios que evalúan intervenciones, partiendo por la identificación de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y como última opción, solo en casos en los que no hay ECAs disponibles y es muy difícil que se pueda disponer de ellos se utilizan los

estudios no aleatorizados como evidencia de efectividad (tipo estudios de cohortes o de casos y controles). Por otra parte para evaluar la seguridad de tecnologías, sobre todo cuando la frecuencia de los efectos adversos es menor al 5% pero en especial cuando son menores al 1% será necesario recurrir estudios no aleatorizados u estudios observacionales de seguimiento a largo plazo tipo cohortes o casos y controles.

Para lograr una búsqueda de evidencia eficiente respecto a la efectividad y seguridad de la tecnología y que cuente con un balance de especificidad y sensibilidad, se iniciará por una estrategia amplia pero enfocada a la condición de interés y tecnología de interés.

Se diseñará una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado y lenguaje libre.

A partir de la estrategia genérica, se adaptará estrategias de búsqueda para los diferentes recursos, empleando cuando sea posible, expansión de términos, identificadores de campo (título y resumen), truncadores, operadores booleanos y de proximidad.

En el escenario donde la búsqueda de información de seguridad no puede ser resuelta tras la búsqueda de estudios secundarios o en los ensayos clínicos seleccionados, la estrategia para identificar publicaciones importantes será adicionar, a la estrategia de búsqueda diseñada, los subencabezamientos (subheadings) relacionados con efectos adversos de la tecnología en evaluación.

También se podrá buscar en los sistemas de vigilancia de eventos adversos de los países.

3.1.1.2. Selección de los estudios

La información que se seleccionará para describir el problemas de salud y el uso actual de la tecnología se obtendrá de los artículos evaluados basada en búsqueda informes de evaluación de tecnología, de revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos, cohortes y estudios de casos y controles que evaluaran el uso de agalsidasa en pacientes con Enfermedad de Fabry, cabe mencionar que dos revisores seleccionaran la evidencia clínica. Así como también una búsqueda específica en los buscadores online disponibles. Los que no correspondan serán descartados para luego revisar el resumen de los que se han considerado aptos y para confirmación de la preselección y excluir las publicaciones duplicadas. Todos los documentos que se considera que cumplen con los criterios de selección se solicitan en texto completo para definir su inclusión final.

Este proceso quedara registrado en el diagrama PRISMA que consiste en un flujograma que incluya el número de títulos y resúmenes revisados, numero de estudios con texto completo revisados, número de artículos finalmente incluidos y número de artículos excluidos.

3.1.1.3. Evaluación de la validez de los estudios seleccionados

La validez de los estudios que soportarán la ETeS y revisión la realizará la Sub-Gerente de Inteligencia de Seguros, el Gerente y Gerente Adjunto de Riesgos y Evaluación de las Prestaciones.

3.1.1.4. Procesos de extracción de los datos

Se utilizarán las tablas estandarizadas para realizar la extracción de datos que se entregarán como un anexo al informe final, las cuales contienen: referencia completa con autores, verificación de los criterios de elegibilidad y el contenido respecto a los aspectos metodológicos, la población incluida, las intervenciones que se comparan, los resultados evaluados y otros aspectos a considerar patrocinio, aspectos éticos, etc.

Sobre las RS se incluirá la siguiente información: Identificación del estudio, diseño de la RS (comparación cabeza a cabeza comparaciones indirectas, revisión cualitativa, agrupamiento cuantitativo o meta-análisis); población (tipo de población incluida en la RS); intervención (tecnología, dosis y comparadores evaluados); resultados primarios y secundarios para los que esta RS aporta información; otros aspectos como fuente de financiación y declaración de conflictos de interés.

Sobre los ECAs es necesario tener en cuenta: Identificación del estudio, diseño (si el ECA utiliza un diseño en paralelo, cluster o cruzado, estudios de equivalencia o no inferioridad); población (criterios de inclusión exclusión, subgrupos especiales, numero de sujetos incluidos, evaluadas, perdidas en el seguimiento); intervenciones comparadas (nombre, dosis, vía de administración); resultados evaluados (primarios y secundarios) y otros aspectos como: fuente de financiación aspectos éticos, registro del protocolo, etc.

Para estudios de cohortes se tendrá en cuenta: Identificación del estudio, diseño (cohorte prospectiva-concurrente o histórica); estimación de tamaño de muestra; tipo de muestreo (consecutivo, por conveniencia); población (criterios de inclusión exclusión, subgrupos especiales, numero de sujetos incluidos, evaluados, perdidas en el seguimiento); intervención evaluada (dosis, vía de administración); si hubo comparador (dosis, vía de administración); resultados (primarios y secundarios) y otros aspectos, fuente de financiación aspectos éticos, registro del protocolo, control por el factor o factores de confusión más importantes que afectan la posible asociación entre la intervención y el resultado en el diseño o en el análisis.

3.1.1.5. Métodos para resumir y sintetizar la información obtenida de los estudios

La valoración del efecto será realizada por medio de los estimadores de efecto relativo (RR, OR o HR) o los estimadores de efecto absoluto (Reducción absoluta del riesgo, Incremento absoluto del riesgo, NNT o NND). Se utilizará preferentemente estimadores de efecto relativo más que de efecto absoluto. En cuanto a resultados relacionados con tiempo al evento (conocido como análisis de sobrevida) se utilizará preferentemente el uso de hazard ratio (HR). En caso de variables continuas se utilizará preferentemente el uso de la diferencia de medias o la diferencia estandarizada de medias (SMD de sus siglas en inglés) si la variable esta medida con diferentes escalas.

3.1.1.6. Evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia de efectividad de la tecnología

Para evaluar la calidad de la evidencia global encontrada para cada desenlace se seguirá la aproximación propuesta por el GRADE working group que permite definir la confianza en la estimación del efecto que puede tener la tecnología en evaluación sobre los diferentes desenlaces identificados como críticos e importantes para la toma de decisiones en salud en la condición de interés.

4. Referencias

1. Ema.europa.eu. United Kingdom: European Medicines Agency. 1995 [actualizado 2016; citado 11 Abr 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000370/WC500020547.pdf
2. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de Enfermedad de Fabry. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2009. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/165_GPC_ENFERMEDAD_DE_FABRY/IMSS_165_09_EyR_Fabry.pdf.
3. El Dib RP, Nascimento P, Pastores GM. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. Cochrane database Syst Rev. England; 2013;2:CD006663. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006663.pub2/abstract;jsessionid=229AF5C19E4E4C7B2F7A9B59ED694627.f03t03>.
4. Wyatt K, Henley W, Anderson L, Anderson R, Nikolaou V, Stein K, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. Health Technol Assess. England; 2012;16(39):1–543. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23089251>.

5. Cronograma

CRONOGRAMA					
Nombre de actividad	Área responsable	Producto	Duración (en días)	Comienzo	Fin
Evaluación de Tecnología Sanitaria	ETeS	Informe	Hasta 50	18/04/2016	29/06/2016
Evaluación Clínica					
Evaluación de la seguridad y efectividad de la tecnología	ETeS	Informe	Hasta 30	18/04/2015	01/06/2016
Evaluación Económica					
Análisis de impacto presupuestario	ETeS	Informe	Hasta 20	02/05/2016	29/06/2016

6. Presupuesto

La evaluación de tecnología sanitaria está considerada en la Matriz de Programación de Actividades Operativas de Metas Anuales del Plan Operativo del Seguro Integral de Salud-Periodo Fiscal 2016, aprobado mediante Resolución Jefatural N° 273-2015/SIS.

7. Anexos

Anexo 1. Formulario de declaración de intereses

Anexo 1a. Formulario de declaración de intereses

¿Tiene usted o alguien de su familia algún interés financiero o de otro tipo en cualquier fabricante o proveedor de productos farmacéuticos que pueda constituir un conflicto de intereses, ya sea real, potencial o aparente?

Señale por favor la respuesta pertinente:

Sí

No

¿Ha trabajado en los últimos cuatro años o ha tenido algún otro tipo de relación profesional con alguna organización que sea fabricante o proveedor de productos farmacéuticos o que represente a este tipo de organizaciones?

Señale por favor la respuesta pertinente:

Sí

No

Si contestó "Sí" a cualquiera de las dos preguntas anteriores, describa por favor su situación en el recuadro siguiente:

Tipo de interés: por ejemplo, patentes, acciones, empleo, asociación, pagos"	Nombre de la entidad comercial:	¿Es propiedad suya, de su familia o de su unidad de trabajo?	¿Se trata de un interés en vigor? (En caso contrario, señale el año en que dejó de tener vigencia)

*No es necesario declarar las cantidades.

¿Existe alguna otra circunstancia que pueda afectar, o que pueda percibirse que afecta a su objetividad o independencia en el desempeño de sus funciones?

Declaro por la presente que la información proporcionada es cierta y que no tengo conocimiento de ninguna otra circunstancia que constituya un conflicto de intereses, ya sea efectivo, potencial o aparente. Me comprometo a informarles de cualquier cambio en las anteriores circunstancias.

Firma _____ Fecha _____

Tipo de intereses financieros o de otro tipo

- Cualquier pago por el resultado del trabajo o de una investigación o de subvenciones para formación recibido en los últimos cuatro años de cualquier entidad comercial que tenga interés comercial en este trabajo.
- Derechos en vigor sobre una sustancia, técnica o proceso (por ejemplo, la propiedad de una patente) que en este trabajo se esté analizando.
- Intereses financieros en vigor (por ejemplo, acciones o bonos) correspondientes a una entidad comercial que tenga interés comercial en las reuniones o actividades de este trabajo. Está exenta la propiedad de acciones gestionadas por medio de fondos mutuos de inversión y otros tipos de fondos de inversión colectiva en los que el propietario no controla la selección de las acciones.
- Cualquier empleo, consultoría, cargo de dirección, u otro cargo ejercido en los últimos cuatro años o que esté negociando actualmente, sea o no remunerado, en cualquier entidad comercial (por ejemplo, una empresa farmacéutica) que tenga interés comercial en las actividades de trabajo.