

PROTOCOLO 2018

Diagnóstico y Tratamiento Basado en Laronidasa para la Enfermedad de Mucopolisacaridosis I

Para el Otorgamiento de las Prestaciones que cuentan con el Sistema de
Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo. Ley 20.850

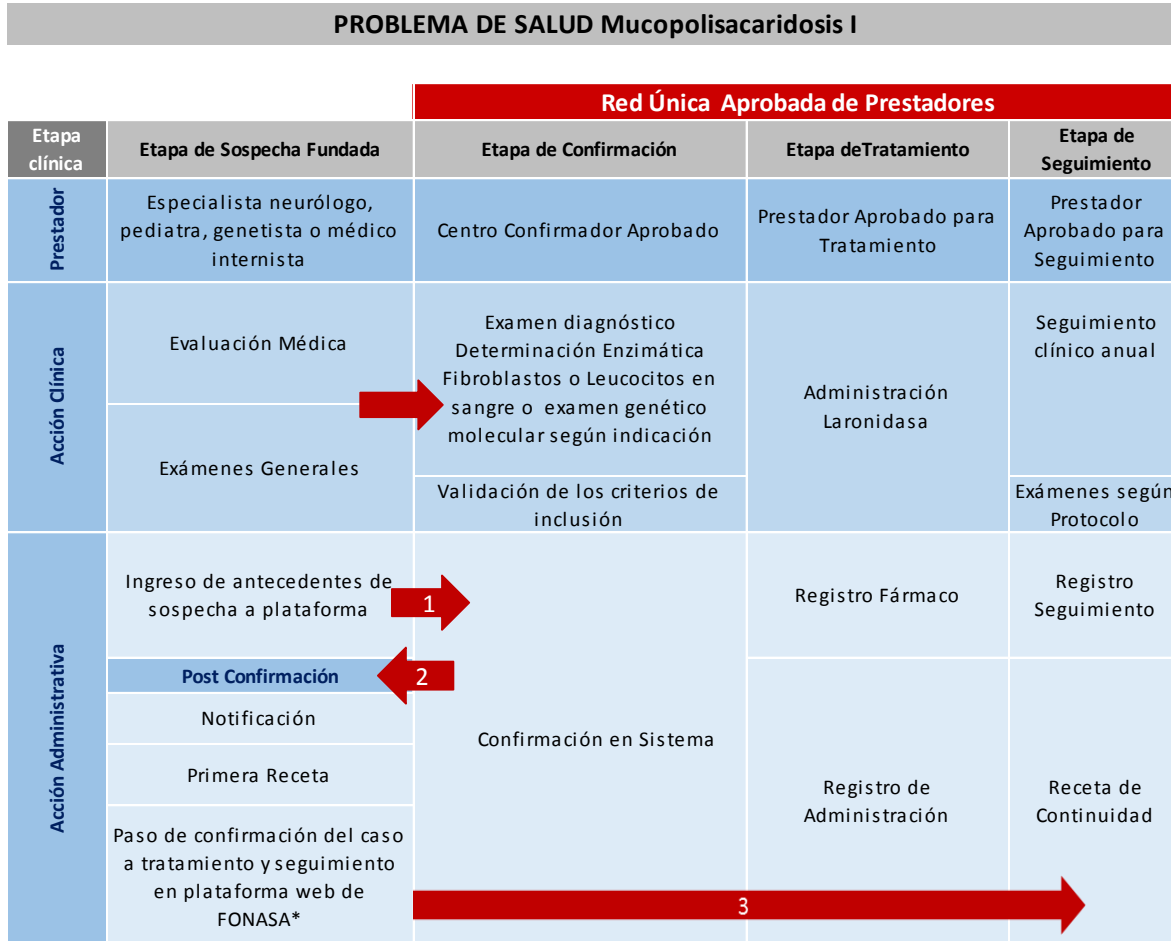
Subsecretaría de Salud Pública - División de Planificación Sanitaria
Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia

La Ley 20.850 Crea un Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo y otorga cobertura financiera universal a diagnósticos, medicamentos, dispositivos de uso médico y alimentos de alto costo de demostrada efectividad, de acuerdo a lo establecido en los protocolos respectivos, garantizando que los mismos sean accesibles en condiciones de calidad y eficiencia.

ÍNDICE

DIAGRAMA DE FLUJO DE LA RED DE ATENCIÓN	4
PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN	5
INTRODUCCIÓN.....	7
OBJETIVO GENERAL	8
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN	8
POBLACIÓN OBJETIVO.....	8
DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA	8
MANEJO CLÍNICO	9
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	12
REQUISITOS DE INFORMACIÓN.....	12
GRUPO ELABORADOR	13
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16

DIAGRAMA DE FLUJO DE LA RED DE ATENCIÓN



Garantía Financiera:

1. Confirmación diagnóstica indispensable: Examen de medición de la actividad enzimática en fibroblastos o leucocitos o examen genético molecular según indicación.
2. Tratamiento: Terapia de reemplazo enzimático con Laronidasa.

Garantía de Oportunidad:

1. Para el examen de medición de la actividad enzimática en fibroblastos o leucocitos: Con sospecha clínica fundada, el procesamiento de la muestra y su resultado se realizará dentro del plazo de 20 días desde la recepción del formulario de sospecha fundada y la muestra de leucocitos para determinación enzimática en la institución confirmadora. En caso de existir dos exámenes de determinación de actividad enzimática con resultado indeterminado, se debe realizar un examen genético molecular en un plazo de 90 días.
2. Inicio de tratamiento: Con confirmación diagnóstica, el inicio del tratamiento con Laronidasa se realizará en un plazo de 60 días.
3. Continuidad de atención y control, en conformidad a lo prescrito por el médico para el caso específico.

Seguimiento:

El seguimiento se realizará conforme lo establecido en protocolo del Ministerio de Salud para el tratamiento basado en Laronidasa para la enfermedad de mucopolisacaridosis Tipo I.

**Será responsabilidad del médico que genera la solicitud, notificar mediante el "formulario de constancia información al paciente Ley Ricarte Soto", y pasar al beneficiario de la ley desde la etapa de confirmación a la etapa de tratamiento y seguimiento en la plataforma dispuesta por FONASA, una vez que el caso haya sido confirmado por el centro confirmador.*

PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN

El proceso clínico considerado para las condiciones específicas de salud incorporadas a la Ley se encuentra establecido en protocolos, flujos de atención y documentos asociados para su implementación.

Las condiciones específicas de salud ingresadas en el Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo vigente pueden organizarse en dos grupos o flujos diferentes de acuerdo a la naturaleza de la garantía. El grupo de condiciones específicas de salud que requieren ser confirmadas por algún método diagnóstico, el cual también puede estar garantizado, y el otro grupo que ya cuenta con un diagnóstico y que están solicitando una terapia de segunda línea o de mayor complejidad terapéutica, deben pasar por un Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado¹ que validará este requerimiento, de acuerdo a criterios establecidos en los protocolos respectivos de cada patología.

La red de atención para esta condición de salud, se organizará en cuatro etapas:

- i. Sospecha Fundada**
- ii. Confirmación Diagnóstica**
- iii. Tratamiento**
- iv. Seguimiento**

Sospecha Fundada

En las personas con Mucopolisacaridosis I, que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo y deseen acceder voluntariamente a los beneficios de la Ley N°20.850, será el especialista (neurólogo, pediatra, genetista o médico internista), quien deberá generar la “Sospecha Fundada” a través del formulario correspondiente. El médico que genera la solicitud (neurólogo, pediatra, genetista o médico internista), será responsable de la información entregada, la que podrá ser objeto de auditoría.

Confirmación Diagnóstica

Esta etapa consiste en la validación de la solicitud de terapia farmacológica con Laronidasa como tratamiento de reemplazo enzimático (TRE), para la Mucopolisacaridosis I, por parte de un Prestador

¹ Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado: La conformación del Comité de expertos Clínicos del Prestador Aprobado cumple con el propósito de proporcionar asesoría, conocimientos de alto nivel y experiencia especializada, en materias específicas relacionadas con el quehacer clínico de los miembros. Su principal función es ser el grupo revisor y validador de acuerdo a criterios establecidos en los Protocolos de las solicitudes de tratamiento de alto costo para los problemas definidos en la Ley.

Aprobado² que cuente con el examen diagnóstico de “Determinación de actividad enzimática en fibroblastos o leucocitos en sangre”, necesario para la confirmación de esta patología. En caso de existir dos exámenes de determinación de actividad enzimática con resultado indeterminado, se debe realizar un examen genético molecular.

Una vez confirmado, el médico que genera la solicitud deberá notificar al paciente su calidad de Beneficiario de la Ley y asignan en conjunto el establecimiento dentro de la red de prestadores aprobado para tratamiento y seguimiento, donde se emitirá la receta para el inicio de la terapia.

Tratamiento

Esta etapa consiste en la entrega o administración del fármaco Laronidasa como tratamiento de reemplazo enzimático (TRE), para la Mucopolisacaridosis I, por un prestador aprobado lo más cercano posible al domicilio del paciente.

Seguimiento

Para esta condición de salud, las prestaciones de seguimiento no se encuentran garantizadas por lo que deberá ser cubierta por los seguros de salud correspondiente. Sin embargo, son fundamentales para la integralidad del proceso de atención.

El seguimiento deberá ser realizado por el médico del prestador aprobado para esta etapa, quien será responsable de todo cambio, suspensión transitoria o definitiva del medicamento, los cuales deberán ser ingresados a la plataforma dispuesta por FONASA.

El Ministerio de Salud coordinará la derivación de pacientes beneficiarios de la ley que se encuentran en establecimientos no aprobados para las etapas de tratamiento y seguimiento a la Red de Prestadores Aprobados.

² Prestador Aprobado: Corresponde a cualquier persona natural o jurídica, establecimiento o institución, que se encuentre aprobada, conforme a lo dispuesto en el decreto N° 54 del Ministerio de Salud de 2015, que aprueba Reglamento que Establece Normas para el otorgamiento y Cobertura Financiera de los Diagnósticos y Tratamientos incorporados al sistema establecido en la Ley N° 20.850.

INTRODUCCIÓN

La Mucopolisacaridosis tipo I (MPS I), es una enfermedad del grupo de los errores innatos del metabolismo lisosomal y se caracteriza por ser una condición poco frecuente, multisistémica y de carácter progresivo, lo que origina un deterioro clínico e incapacidad física y mental. Es causada por una acumulación progresiva de sustratos complejos de glucosaminoglucanos, dermatán y heparán sulfato, debido a la deficiencia de la enzima alfa-L-iduronidasa. Este depósito lisosomal se produce en una amplia variedad de órganos, lo que conlleva a una disfunción multiorgánica debilitante y fatal, con presentación clínica variable. La incidencia estimada de la MPS I es de 1 por 100.000 nacidos vivos (1,2) .

Debido a la gran variedad de fenotipos observados en personas con MPS I, algunos autores evitan la clasificación de acuerdo a la gravedad de presentación, sin embargo ésta corresponde a (1):

- Síndrome de Hurler: Forma Grave (50% y 80% del total de casos).
- Síndrome de Hurler-Scheie: Forma Moderada (23% del total de casos).
- Síndrome de Scheie: Forma Leve (20% del total de casos).

En la forma grave de la enfermedad los síntomas principales son un retraso en el desarrollo motor e intelectual y deformaciones del esqueleto. La enfermedad aparece 6-8 meses después del nacimiento. El cuadro clínico incluye también opacidad corneal, organomegalia, enfermedad cardíaca, estatura baja, hernias, dismorfismo facial e hirsutismo. A partir de los dos años puede darse una hidrocefalia. Las personas que desarrollan la enfermedad en la edad adulta, que es aquella forma leve, son de estatura prácticamente normal y no presentan déficit intelectual. Los síntomas característicos son rigidez en las articulaciones, opacidad corneal, síndrome del túnel carpiano y alteraciones esqueléticas menores. Junto con lo anterior, pueden presentar afectaciones en las válvulas aórticas, así como una compresión de la médula espinal cervical por una infiltración de glicosaminoglucanos en la duramadre, puede conducir a una paresia espástica si no se corrige mediante una intervención neuroquirúrgica. Los pacientes afectados por las formas intermedias, presentan una inteligencia normal o casi normal, pero tienen un grado variable de discapacidad física (1,2).

En la actualidad, la intervención temprana y el manejo sintomático por un grupo multidisciplinario de profesionales permite optimizar la atención médica de las personas con Mucopolisacaridosis tipo I permitiendo de esta manera un diagnóstico y tratamiento oportuno, idealmente antes del inicio del daño irreversible, en busca de una mejor calidad de vida y mayor sobrevida.

OBJETIVO GENERAL

Entregar orientaciones a los equipos de salud para estandarizar el manejo clínico y farmacológico en el tratamiento de la Mucopolisacaridosis Tipo I.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Entregar orientaciones que permitan estandarizar el método diagnóstico de la Mucopolisacaridosis Tipo I a través del examen diagnóstico de Determinación de actividad enzimática en fibroblastos o leucocitos en sangre o examen genético molecular según indicación.
- Entregar orientaciones que permitan estandarizar el esquema de tratamiento y seguimiento de las personas con terapia con Laronidasa para la Mucopolisacaridosis Tipo I.

ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN

Dirigido a profesionales del equipo de salud que atienden personas con Mucopolisacaridosis Tipo I.

POBLACIÓN OBJETIVO

Personas con sospecha clínica fundada y diagnóstico de Mucopolisacaridosis Tipo I.

DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA

La Laronidasa es una forma recombinante de la α -L-iduronidasa humana y se produce mediante tecnología de ADN recombinante utilizando un cultivo de células mamíferas de ovario de hámster chino.

Corresponde al fármaco de elección para el tratamiento de reemplazo enzimático de la Mucopolisacaridosis Tipo I y busca corregir la fisiopatología subyacente de la enfermedad, especialmente para tratar las manifestaciones no neurológicas de esta patología. Su administración es por vía endovenosa por bomba de infusión continua, monitoreando los signos vitales mientras dure la administración (2,3).

MANEJO CLÍNICO

Garantía de Protección Financiera

En personas con Mucopolisacaridosis Tipo I, que cumplan los criterios establecidos en este protocolo, se garantizará lo siguiente:

- **Examen Diagnóstico:** Determinación de actividad enzimática en fibroblastos o leucocitos en sangre. Examen genético molecular, en caso de existir dos exámenes de determinación de actividad enzimática con resultado indeterminado.
- **Tratamiento farmacológico:** Reemplazo enzimático con Laronidasa.

Garantía de Oportunidad

En personas con Mucopolisacaridosis Tipo I, la garantía de oportunidad corresponde a:

- **Examen Diagnóstico:** Determinación de actividad enzimática en fibroblastos 20 días, desde la recepción del formulario de sospecha fundada y la muestra de sangre para procesarla y entregar el resultado de ésta. En caso de existir dos exámenes de determinación de actividad enzimática con resultado indeterminado, se debe realizar un examen genético molecular en un plazo de 90 días.
- **Tratamiento Farmacológico:** En personas con diagnóstico confirmado de Mucopolisacaridosis Tipo I, harán uso del beneficio específico de inicio de tratamiento con Laronidasa, en un plazo no mayor a 60 días, desde la confirmación diagnóstica a través del examen diagnóstico determinado en este protocolo.

Confirmación Diagnóstica

Esta etapa consiste en la confirmación de la condición de salud, Mucopolisacaridosis Tipo I, a través de la realización de un examen diagnóstico que consiste en la determinación de actividad enzimática en fibroblastos o leucocitos en sangre, que busca medir la actividad deficiente o ausente de la enzima alfa-L-iduronidasa. La actividad enzimática < de 10% del valor promedio de referencia, es compatible con el diagnóstico de certeza de MPS I (2). En caso de existir dos exámenes de determinación de actividad enzimática con resultado indeterminado, se debe realizar un examen genético molecular.

Tratamiento

Para el tratamiento de la Mucopolisacaridosis Tipo I, el esquema de tratamiento de reemplazo enzimático (TRE) con Laronidasa es el siguiente (2,3):

- Dosis: 0,58mg/kg por vía endovenosa, una vez por semana.
- Administración: Por vía endovenosa, debe realizarse por medio de bomba de infusión continua, durante 3 a 4 horas a una velocidad de infusión de 2 UI/Kg/h y podrá aumentarse gradualmente cada 15 minutos, hasta un máximo de 43 UI/Kg/h. Es importante realizar un monitoreo de signos vitales durante toda la administración.

Criterios Inclusión

Laronidasa está indicada como tratamiento de reemplazo enzimático para Mucopolisacaridosis Tipo I, cuando se presente deficiencia en la cuantificación de la actividad enzimática en leucocitos o fibroblastos de la enzima alfa-L-iduronidasa < de 10% del valor promedio de referencia, evidenciada a través del Examen Diagnóstico establecido en este protocolo (2).

Criterios de Continuidad de Tratamiento

Para todas aquellas personas que al momento de solicitar el ingreso a las garantías de la Ley 20.850, ya cuenten como parte de su tratamiento para Mucopolisacaridosis Tipo I, el uso de Laronidasa y cumpla con el criterio de inclusión establecido en este protocolo, será el médico quién deberá enviar el formulario de solicitud de tratamiento para esta patología y el resultado de la actividad enzimática en leucocitos.

Criterios de Exclusión y Suspensión de Tratamiento

Los criterios de suspensión de tratamiento son los siguientes:

- Embarazo y lactancia.
- Paciente con cuadro neurológico severo (discapacidad intelectual severa, imposibilidad de deambulación).
- Ocurrencia de efectos adversos moderados o graves a la terapia de reemplazo enzimático.

Seguimiento

El seguimiento del tratamiento con Laronidasa, para las personas con Mucopolisacaridosis Tipo I, requiere de evaluaciones por parte de un equipo multidisciplinario a lo menos cada 12 meses con la finalidad de evaluar la evolución clínica, especialmente para determinar la magnitud del daño neurológico y la afección cognitiva, así como la respuesta al tratamiento farmacológico.

El esquema de seguimiento sugerido corresponde a:

Periodicidad	Evaluaciones Recomendadas
Cada 6 a 12 meses	<ul style="list-style-type: none"> - Antropometría - Evaluación Osteoarticular
Anual	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación Neurocognitiva - Evaluación Cardiológica - Evaluación Visceromegalia - Evaluación de Apnea obstructiva del sueño - Evaluación Respiratoria (espirometría) - Evaluación Auditiva (audiometría, impedanciometría) - Evaluación Visual (opacidad corneal, agudeza visual, presión intraocular) - Excreción GAG urinario - Evaluación Osteomuscular

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTO

La autorización del tratamiento se hará en base a la evaluación de los antecedentes dispuestos en la etapa de “Sospecha Fundada” y “Confirmación Diagnóstica”, requiriéndose para ello la siguiente documentación:

- Formulario de Sospecha.
- Resultado examen confirmatorio.
- Antecedentes y documentos requeridos en este protocolo.

Los antecedentes clínicos que motiven la postulación deben estar adecuadamente registrados en la ficha clínica. La veracidad de estos antecedentes es certificada por el médico que hace la solicitud y podrán ser objeto de auditoría.

La autorización de uso de terapias de reemplazo enzimático bajo este protocolo es exclusiva para la persona autorizada. Las personas no podrán hacer un uso distinto de esta medicación a la indicada en la prescripción médica.

REQUISITOS DE INFORMACIÓN

Los requisitos de información para postular a los potenciales beneficiarios al sistema de protección financiera de la ley 20.850, se encuentran disponibles en el sistema informático dispuesto por Fonasa, <http://www.fonasa.cl> cuya información solicitada para cada condición específica de salud, está acorde a lo establecido en cada protocolo, la cual deberá ser digitada de manera electrónica.

GRUPO ELABORADOR

Segunda Edición. Marzo 2018

Grupo Elaborador

Pamela Burdiles	Matrona Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría de Salud Pública. Minsal.
Juan Francisco Cabello	Médico Neurólogo. Instituto de Nutrición y Tecnologías de los Alimentos (INTA).
Felipe Vera	Químico farmacéutico. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría de Salud Pública. Minsal.

Grupo Revisor

Dino Sepúlveda	Médico Jefe Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en Evidencia Subsecretaría Salud Pública. Minsal
Paloma Herrera	Kinesióloga Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en Evidencia Subsecretaría Salud Pública. Minsal
Caroline Labbé	Enfermera Coordinación Ley N°20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Minsal
Natalia Celedón	Fonoaudióloga Coordinación Ley N°20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Minsal
Elisa Llach	Médico Jefe. Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Minsal
Carolina Leiva	Enfermera Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Minsal

Lisset Slaibe	Enfermera Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Minsal
Matías Libuy	Médico Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Minsal
M. Consuelo Celedón	Químico Farmacéutico Jefa Subdepartamento tratamientos de alto costo División Comercialización FONASA
Ximena Paredes	Químico Farmacéutico, Ph.D Subdepartamento tratamientos de alto costo División Comercialización FONASA
Marianela Villa	Matrona Subdepartamento tratamientos de alto costo División Comercialización FONASA

Primera Edición. Noviembre. 2015

Grupo Elaborador

Juan Francisco Cabello	Médico Neurólogo. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA).
Patricia Kraemer	Documentalista. Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaría de Salud Pública. Minsal.
Ignacio Pineda	Médico Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaría de. Salud Pública. Minsal.

Grupo Revisor

Dolores Tohá	Médico. Jefa. Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaria de Salud Pública. Minsal.
Pamela Burdiles	Matrona. Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaria de Salud Pública. Minsal.
Elisa Llach	Médico. Departamento Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Muenzer J, Fisher A. Advances in the treatment of mucopolysaccharidosis type I. *N Engl J Med*. 2004 May 6;350(19):1932–4.
2. Martins AM, Norato D,, Takata ET. Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. *J Pediatr*. 2009;155((S2)):32–45.
3. Wraith JE. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 Mar;6(3):489–506.