

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

## INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

**Condición de Salud:** Enfermedad de Huntington

**Tecnología Sanitaria Evaluada:** Tetrabenazina

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 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 .....	7
5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD .....	8
Diagnóstico e identificación de subgrupos .....	8
6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	9
7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS.....	10
8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO .....	11
Pertinencia de la indicación .....	11
Seguridad .....	11
Umbral .....	11
Disponibilidad del Fondo .....	11
9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS .....	13
Resultados de la búsqueda de evidencia .....	13
Resumen de resultados.....	13
Consideraciones adicionales .....	15
10. ANÁLISIS ECONÓMICO .....	16
Resultados y descripción de la evidencia encontrada .....	16
Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria.....	16
Precio máximo industrial .....	16
Acuerdos de riesgo compartido .....	17
Impacto presupuestario .....	17
11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES .....	18
Conclusión.....	19
12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	20
Repercusiones éticas.....	20

Repercusiones sociales .....	20
Repercusiones jurídicas.....	20
13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN .....	21
14. CONCLUSIÓN .....	22
REFERENCIAS .....	23
ANEXO SEGURIDAD .....	24



## **ENFERMEDAD DE HUNTINGTON**

### **1. SOLICITUD**

Tetrabenazina para el tratamiento de enfermedad de Huntington.

### **2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA**

Enfermedad de Huntington.

### **3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS**

Tetrabenazina

## 4. RESUMEN EJECUTIVO

La enfermedad de Huntington (EH) 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. 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).

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.

### **Eficacia de los tratamientos**

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**

Se encontró una única evaluación económica que consideraba este tratamiento. 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.

Por otro lado, no se encontraron recomendaciones de agencias internacionales para este tratamiento. Por último, el impacto presupuestario proyectado para el 2018 con este tratamiento sería de \$MM 959.

### 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	Etapa en que se excluye	Observaciones
Huntington	Tetrabenazina	Si	Favorable	No se excluye	

## 5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La Enfermedad de Huntington (EH) 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 (1–3).

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 hbtes) (1,4). 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 (5,6).

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 (6,7).

### **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 (8).

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.



## **6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES**

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 abocan a reducir 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.

## 7. 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  $\alpha$ ] isoquinolin-2-ona) (9).

### **Registro e Indicación**

La tetrabenazina se encuentra indicado para el tratamiento de corea asociado con EH de acuerdo a registro del Instituto de Salud Pública (ISP).

### **Presentaciones**

Comprimido 25 mg (F-18504/16)

### **Laboratorio**

Tetmodis® de AxonPharma

### **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 produzcan efectos de 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 compuesto aporte un beneficio al paciente (ya sea mediante un aumento de la dosis o mediante una extensión de la duración del tratamiento).

## 8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

### **Pertinencia de la indicación**

El tratamiento evaluado cuenta con registro e indicación para el tratamiento de corea asociada a la EH en el registro del ISP.

De acuerdo a esto, la tetrabenazina cumple con el criterio de pertinencia de la indicación.

### **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 ISP no notifica alertas de seguridad para este tratamiento.

De acuerdo a esto, la tetrabenazina cumple con el criterio de seguridad.

El perfil de seguridad para este 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 a con los reportes de reacciones adversas observadas luego de la comercialización del medicamento.

Con fecha 22 de noviembre de 2017, a través de ordinario N° 2062, el Instituto de Salud Pública emitió informe técnico N° 41, Sobre seguridad de los tratamientos posibles de incorporar en el Sistema de Protección Financiera establecido por la Ley Ricarte Soto. Analizado dicho informe, se mantienen las conclusiones señaladas precedentemente.

### **Umbral**

El costo anual estimado para un paciente sería de \$7.542.360, lo que superaría el umbral de alto costo. El Umbral fue calculado sobre la base de un precio de \$2.583 para 25 mg (obtenido del precio al público en farmacia) y una posología que determina la necesidad de 200 mg (esto representa la dosis máxima posible) diarios durante todo el año.

De acuerdo a esto, la tetrabenazina cumple con el criterio de umbral.

### **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.

El tratamiento evaluado tendría un costo estimado inferior al fondo disponible estimado al alza por este Ministerio de Salud. El impacto presupuestario de los tratamientos incluidos en esta evaluación es analizado en más detalle en la sección Análisis Económico de este informe.



## 9. EFICACIA 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 (10,11) relevantes para la pregunta que se está intentando responder. Estas revisiones sistemáticas incluyen 1 estudio controlado aleatorizado (HSG 2006) (12).
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 UHDRS1 en corea total Variación de puntaje CGI2 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 generales. La reducción de corea fue clínica y estadísticamente significativa y se

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

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

mostró positiva en términos del beneficio clínico general (CGI). Todo lo anterior en comparación con placebo (12).

- 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 (12).
- Tetrabenazina fue superior a placebo, con un efecto ajustado de -0,7 (efecto positivo) en la escala CGI (12), 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

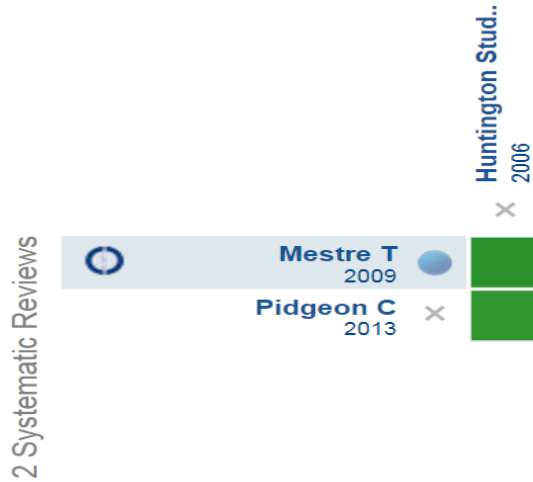


Tabla 2. Resumen de evidencia para Tetrabenazina en pacientes con enfermedad de Huntington.

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.
<p><i>El riesgo con placebo está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos</i></p> <p><i>*La escala UHDRS de evaluación clínica consta de 4 componentes que evalúa la función motora, aspectos cognitivos, comportamiento y habilidades funcionales.</i></p> <p><i>**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.</i></p> <p><i>UHDRS: Unified Huntington's Disease Rating Scale, CGI: Clinical Global Impression Scale</i></p>						
<p><i>a. Media de unidades de puntaje de la escala, Brackets: IC 95%</i></p> <p><i>b. Riesgo de imprecisión serio (muestra pequeña)</i></p> <p><i>c. Riesgo de imprecisión serio (muestra pequeña y resultado no significativo)</i></p>						

### 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.

## 10. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se evaluaron económicamente el tratamiento con tetrabenazina en pacientes con EH.

### Resultados y descripción de la evidencia encontrada

Solo se encontró un estudio de costo efectividad pertinente (13). 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 de la droga y los asociados a efectos adversos. Utiliza un Modelo de Markov y un horizonte temporal de 80 semanas. Para estimar utilidad hace uso del cuestionario “Huntington’sdiseasehealth-relatedquality of life” y opinión experta. 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 efectiva ya que aparece como la opción más barata y más efectiva (mayor generación de QALYs y mayor porcentaje de pacientes tratados satisfactoriamente) en la 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.

### Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria

No se encontraron recomendaciones de agencias internacionales. Se buscó en Reino Unido (NICE), Canadá (CADTH), y Australia (PBAC).

### Precio máximo industrial

Se obtiene que el precio de referencia internacional al buscar países de referencia<sup>3</sup> es de \$2.405 (por comprimido de 25 mg).

En el ámbito nacional, se cuenta con que el precio mínimo encontrado en los últimos 3 años en Mercado Público fue de \$2.678 (precio mínimo 2015).

Considerando la oferta recibida por el Ministerio de Salud de parte del laboratorio de este tratamiento, el Precio Máximo Industrial por cada comprimido de 25 mg de Tetrabenazina es de \$2.200.

---

<sup>3</sup> El único precio encontrado fue en Perú (12,24 soles).



**Acuerdos de riesgo compartido**

No se encontraron acuerdos de riesgo compartido en ninguna de las agencias donde se buscaron las recomendaciones, que se mencionaron anteriormente.

**Impacto presupuestario**

Se consideró una prevalencia de 1,3 por 100.000 personas, que serían 241 personas con Huntington cada año<sup>4</sup>. Para este impacto presupuestario se supone que un paciente medio podría necesitar una dosis diaria de hasta 100 mg.<sup>5</sup> Se utilizó el precio de cotización recibida por laboratorio (\$2.200 por cada comprimido).

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 3. Proyección Presupuestaria (M\$)

	2018	2019	2020	2021	2022
IP	959.003	987.773	1.017.407	1.047.929	1.079.367

*Miles de pesos chilenos*

<sup>4</sup> Cálculo realizado por Dr. Dino Sepulveda 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, Moreno RS. Genetic epidemiology of single gene defects in Chile. Journal of Medical Genetics. 1994;31(9):702-706.

<sup>5</sup> Basado en el estudio "Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease A randomized controlled trial." Group HS 2006 (12)

## 11. 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**

En general se recomienda su implementación, 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.

## **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 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**

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 Tetrabenazina, desde el año 2012 a abril de 2017, no ha sido objeto de recursos o de acuerdos extracontractuales.

En cuanto a la oferta recibida del proveedor, no se formulan observaciones, considerando además que la evaluación no sugiere acuerdos de riesgo compartido. De este modo, la oferta se ajusta a lo dispuesto en el inciso tercero del artículo 17, 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.

Por otra parte, cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.



Asimismo, es dable señalar que, considerando que existe solo un medicamento registrado en el Instituto de Salud Pública, no se visualizan, por ahora, consideraciones especiales en la licitación que deba efectuar la CENABAST para la adquisición del producto, en caso que éste sea incorporado al sistema de protección financiera de la ley N°20.850.

Sin perjuicio de lo anterior y al ser un medicamento de síntesis química, los criterios de evaluación de las ofertas en la eventual licitación, deberían considerar un puntaje igual para los medicamentos referentes y aquellos que han demostrado bioequivalencia terapéutica en países de alta vigilancia sanitaria, en la medida que existan en el futuro más proveedores y esta exigencia haya sido recogida en tales agencias.

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. Rovira MC, Castell MMS. PREVALENCIA Y MORTALIDAD DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON A PARTIR DEL REGISTRO POBLACIONAL DE ENFERMEDADES RARAS DE LAS ISLAS BALEARES DURANTE EL PERÍODO 2010-2013. *RevEsp Salud Pública*. 2017;91(16):201702020.
2. O'Donovan MC. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*. Elsevier; 1993;72(6):971–83.
3. Arango-Lasprilla JC, Iglesias-Dorado J, Lopera F. Características clínicas y neuropsicológicas de la enfermedad de Huntington: una revisión. *RevNeurol*. 2003;37(8):758–65.
4. Orphanet. Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos. 2016. p. Informe N° 2.
5. Rodríguez Pupo JM, Díaz Rojas Y, Rojas Rodríguez Y, Rodríguez Batista Y, Núñez Arias E. Actualización en enfermedad de Huntington. *Correo Científico Médico*. 1993, *Correo Científico Médico*; 2013;17:546–57.
6. Yero T, Rey JA. Tetrabenazine (Xenazine), An FDA-Approved Treatment Option For Huntington's Disease–Related Chorea. *Pharm Ther. MediMedia, USA*; 2008;33(12):690.
7. Folstein SE. Huntington's disease: A disorder of families. Johns Hopkins University Press; 1989.
8. Novak MJ, Tabrizi SJ. Huntington's disease. *Bmj*. 2010;340(4):c3109.
9. Martín-Carrasco M. Tetrabenazina en los trastornos del movimiento. *Psicogeriatría*. 2010;2:3–14.
10. Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, Rosa M, Sampaio C. Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Cochrane Libr. Wiley Online Library*; 2009;
11. Pidgeon C, Rickards H. The pathophysiology and pharmacological treatment of Huntington disease. *Behav Neurol. Hindawi Publishing Corporation*; 2013;26(4):245–53.
12. Group HS. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease A randomized controlled trial. *Neurology. AAN Enterprises*; 2006;66(3):366–72.
13. 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. Elsevier*; 2014;17(3):A61.

## ANEXO SEGURIDAD

### Perfil de seguridad

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)).

### Infecciones e infestaciones:

Muy rara: neumonía

### Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy rara: leucopenia

### Trastornos psiquiátricos:

- Muy frecuente: depresión
- Frecuente: agitación, ansiedad, confusión, insomnio
- Muy rara: agresividad, ira, ideación suicida
- Frecuencia no conocida: desorientación, trastornos del sueño, inquietud nerviosa, nerviosismo
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
- Muy rara: disminución del apetito, deshidratación

### Trastornos del sistema nervioso:

- Muy frecuentes: somnolencia, parkinsonismo (puede incluir problemas del equilibrio), temblor o exceso de salivación
- Muy rara: síndrome neuroléptico maligno (SNM)
- Frecuencia no conocida: ataxia, acatisia, distonía, pérdida de memoria, mareo

### Trastornos oculares:

Muy raras: crisis oculogiras, fotofobia

### Trastornos cardíacos:

Frecuencia no conocida: bradicardia





Trastornos vasculares:

Frecuencia no conocida: hipotensión postural, crisis hipertensivas

Trastornos gastrointestinales:

Frecuencia no conocida: problemas con la deglución, náusea, vómito, dolor epigástrico, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca

Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo:

Muy rara: sarpullido, prurito, urticaria Frecuencia no conocida: hiperhidrosis

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Frecuencia no conocida: ciclo menstrual irregular

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuencia no conocida: fatiga, debilidad, hipotermia

Exploraciones complementarias:

Muy rara: disminución de peso

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:

Muy rara: caídas

En raras ocasiones, se ha descrito un síndrome neuroléptico maligno (SNM) asociado al tratamiento con tetrabenazina. Este se puede producir después de que se inicie el tratamiento, tras cambios en la dosis o después de un tratamiento prolongado. Los síntomas principales son trastornos mentales, rigidez, hipertermia, disfunción autonómica elevados niveles de creatinina fosfoquinasa. Si se sospecha de la existencia de SNM, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Nitoman y se debe instaurar el tratamiento de soporte adecuado.

Para evitar el riesgo de interacciones potencialmente graves que aparecen en forma de crisis hipertensiva, deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción del tratamiento con un IMAO y la iniciación del tratamiento con tetrabenazina, así como entre la interrupción del tratamiento con tetrabenazina y el inicio del tratamiento con el IMAO.

Durante el tratamiento con neurolépticos se han notificado alteraciones cardíacas incluyendo prolongación del QT y arritmias ventriculares (incluyendo taquicardia ventricular y fibrilación ventricular) que conllevan a una parada cardíaca o muerte súbita no explicada.