

PROTOCOLO 2018

Diagnóstico y Tratamiento Basado en Galsulfasa para la Enfermedad de Mucopolisacaridosis VI

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

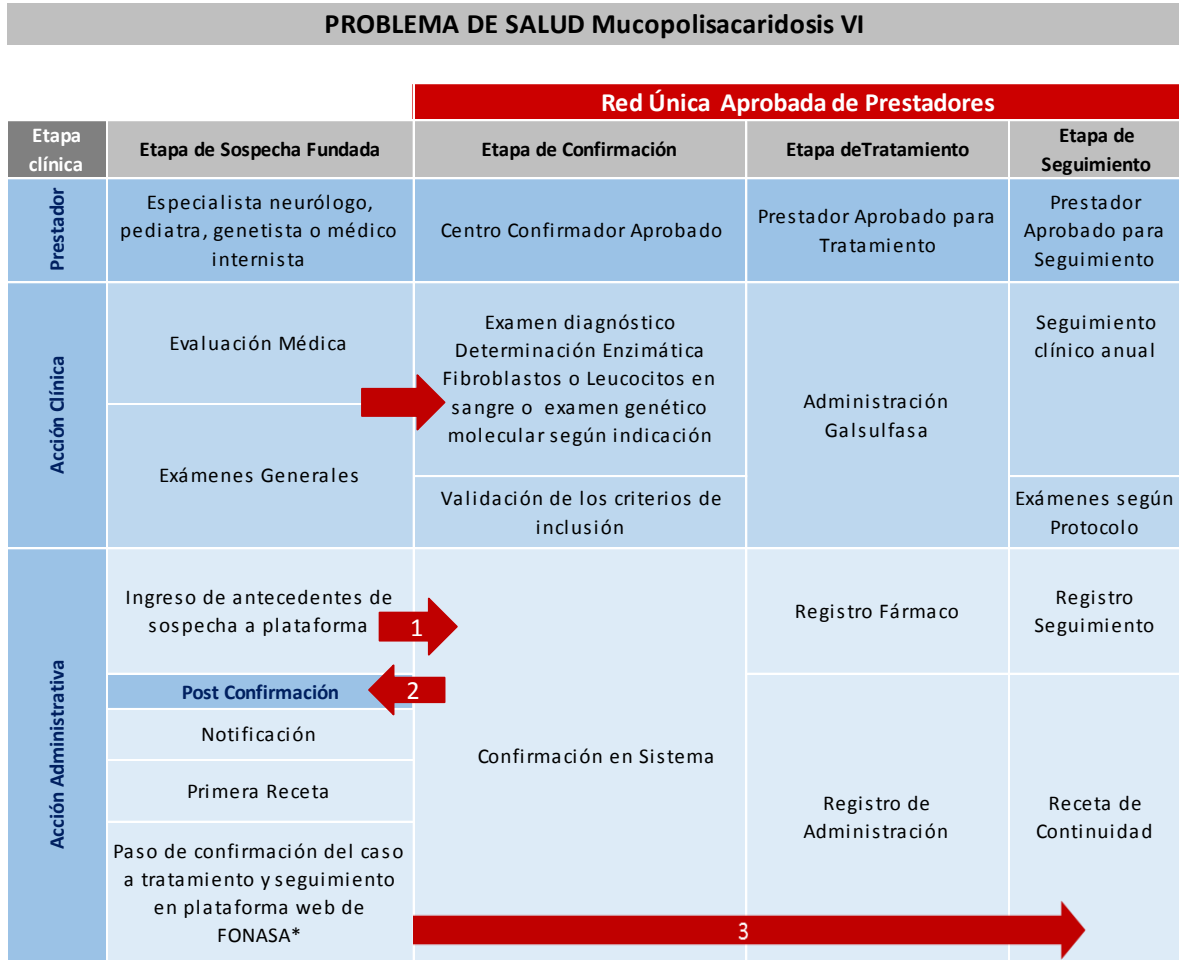
Subsecretaría de Salud Pública - División de Planificación Sanitaria
Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia

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.....	15

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 Galsulfasa.

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.
3. Inicio de tratamiento: Con confirmación diagnóstica, el inicio del tratamiento con Galsulfasa se realizará en un plazo de 60 días.
4. 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 Galsulfasa para la enfermedad de mucopolisacaridosis Tipo VI.

*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 Clínicos¹ del prestador aprobado 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 VI, 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 Galsulfasa como tratamiento de reemplazo enzimático (TRE), para la Mucopolisacaridosis VI, por parte de un

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.

Prestador Aprobado² que cuente con el examen 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 Galsulfasa como tratamiento de reemplazo enzimático (TRE), para la Mucopolisacaridosis VI, 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, quién 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

Las Mucopolisacaridosis (MPS) son enfermedades metabólicas hereditarias poco frecuentes, del grupo de los errores innatos del metabolismo lisosoma, poseen baja prevalencia y son de carácter sistémico y progresivo. Son causadas por el déficit de enzimas específicas implicadas en el catabolismo de los glicosaminoglicanos (GAG). Los GAG son cadenas largas de polisacáridos que forman una estructura resistente y flexible. Se encuentran en todas las células del organismo implicadas en la formación del hueso, cartílago, tendón, córnea, piel, tejido conectivo y, también, están presentes en el líquido sinovial de las articulaciones (1).

La Mucopolisacaridosis VI corresponde a un trastorno heterogéneo y multisistémico caracterizado por la deficiencia de N-acetilgalactosamina 4 sulfatasa, una hidrolasa lisosómica que cataliza la hidrólisis de la porción sulfato del glucosaminoglucano, el dermatán sulfato. La reducción o ausencia de la actividad de N-acetilgalactosamina 4 sulfatasa tiene como resultado la acumulación de dermatán sulfato en muchos tipos celulares y tejidos.

Se estima una incidencia de 1 en 248.000 a 1 en 300.000 nacidos vivos (2).

Las manifestaciones clínicas incluyen características faciales distintivas, estatura baja, opacidad corneal, contracturas articulares y afección cardiopulmonar. Las personas tienen reducción en la tolerancia al ejercicio y limitación del rango de movilidad de las articulaciones (1).

La gravedad depende de la cantidad de glucosaminoglucanos acumulados en relación con el grado de deficiencia enzimática, que no siempre está en relación con el genotipo de la persona (2).

Se han identificado clásicamente dos formas de progresión de la enfermedad, una lenta y otra rápida. En la progresión rápida se presentan una gran variedad de síntomas, viéndose afectados de manera simultánea varios sistemas. Por otro lado, en la progresión lenta, los síntomas clínicamente significativos pueden ocurrir por afección de pocos órganos (3).

Entre los síntomas más frecuentes están el compromiso esquelético (talla baja, giba dorsolumbar, genu valgo), la opacidad corneal, compromiso respiratorio y cardíaco. En general, las personas con Mucopolisacaridosis tipo VI no tienen compromiso cognitivo primario.

OBJETIVO GENERAL

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

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Entregar orientaciones que permitan estandarizar el método diagnóstico de la Mucopolisacaridosis Tipo VI 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 Galsulfasa para la Mucopolisacaridosis Tipo VI.

ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN

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

POBLACIÓN OBJETIVO

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

DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA

La Galsulfasa es una forma recombinante de la N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa humana y se produce mediante tecnología de ADN recombinante a partir de cultivos de células de ovario de hámster chino. El fundamento del tratamiento de reemplazo enzimático es restablecer un nivel de actividad enzimática suficiente para hidrolizar el sustrato acumulado y evitar la ulterior acumulación.

MANEJO CLÍNICO

Garantía de Protección Financiera

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

- **Examen Diagnóstico:** Determinación de actividad enzimática en fibroblastos o leucocitos en sangre o examen genético molecular según indicación.
- **Tratamiento farmacológico:** Reemplazo enzimático con Galsulfasa.

Garantía de Oportunidad

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

- **Examen Diagnóstico:** Determinación de actividad enzimática en leucocitos o fibroblastos en sangre 20 días, desde la recepción del formulario de sospecha fundada y la muestra de sangre u orina, para procesarla y entregar el resultado de ésta.
- **Tratamiento Farmacológico:** En personas con diagnóstico confirmado de Mucopolisacaridosis Tipo VI, harán uso del beneficio específico de inicio de tratamiento con Galsulfasa, 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 VI, 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 arilsulfatasa B o N-acetilgalactosamina -4- sulfatasa. 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

Para el tratamiento de la Mucopolisacaridosis Tipo VI, el esquema de tratamiento de reemplazo enzimático (TRE) con Galsulfasa es el siguiente (4–7) :

- Dosis: 1,0 mg/kg por vía endovenosa, una vez por semana.
- Administración: Por vía endovenosa, en una dilución de 250 ml de solución salina si el peso es mayor de 20 kg y en 100 ml si es menor de 20 kg. Debe realizarse por medio de bomba de infusión continua. Para mayores de 20 kg debe administrarse a una velocidad infusión de 6 ml/h la primera hora, seguir luego con 80 ml/h las siguientes tres horas. Para menores de 20 kg administrar a una velocidad infusión de 3 ml/h la primera hora, manteniendo esa velocidad las siguientes 3 horas. Es importante realizar un monitoreo de signos vitales durante toda la administración.

Criterios de Inclusión

La Galsufasa está indicada como tratamiento de reemplazo enzimático para Mucopolisacaridosis Tipo VI, cuando se presente deficiencia en la cuantificación de la actividad enzimática en leucocitos o fibroblastos de la enzima arilsulfatasa B menor al 10% del límite inferior normal, evidenciada a través del Examen Diagnóstico establecido en este protocolo, en la presencia de actividad normal de al menos alguna otra sulfatasa.

De acuerdo a lo anterior, se debe tomar una segunda determinación en otra sulfatasa, generalmente arilsulfatasa A y/o B, para descartar la deficiencia múltiple de sulfatasas.

Criterio de Continuidad del 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 VI, el uso de Galsufasa y cumpla con el criterio de inclusión establecido en este protocolo, será el médico especialista 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 Idursulfasa, para las personas con Mucopolisacaridosis Tipo VI, 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. Este equipo debe ser integrado por el neurólogo tratante, pediatra, cardiólogo, neurocirujano, neuropsicólogo, oftalmólogo, otorrinolaringólogo, broncopulmonar, gastroenterólogo, cirujano, traumatólogo y fisiatra.

El esquema de seguimiento sugerido corresponde a:

Periodicidad	Evaluaciones Recomendadas
Cada 6 a 12 meses	<ul style="list-style-type: none"> - Antropometría - Evaluación Osteomuscular
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 Fundada.
- 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

Juan Francisco Cabello	Médico Neurólogo. Instituto de Nutrición y Tecnologías de los Alimentos (INTA).
Patricia Kraemer	Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría 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. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal
Carolina Leiva	Enfermera Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal
Lisset Slaibe	Enfermera Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal
Matías Libuy	Médico Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria 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 Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaría. Salud Pública. Minsal.
Ignacio Pineda	Médico Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaría Salud Pública. Minsal.

Grupo Revisor

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dib RP El, Pastores GM. A systematic review of new advances in the management of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): focus on galsulfase. *Biol Targets Ther.* 2009;3:459–68.
2. Ruiz AA, Manrique MP. Manifestaciones osteoarticulares de las enfermedades por depósito lisosómico. *Semin Fund Esp Reum.* (8):165–77.
3. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:5.
4. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management Guidelines for Mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics.* 2007 Aug 1;120(2):405–18.
5. Decker C, Yu Z-F, Giugliani R, Schwartz IVD, Guffon N, Teles EL, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Growth and pubertal development in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *J Pediatr Rehabil Med.* 2010;3(2):89–100.
6. National Specialist Commissioning advisory group (NSCAG). Guidelines for the investigation and management of mucopolysaccharidosis type VI. 2006.
7. Wang RY, Bodamer OA, Watson MS, Wilcox WR, ACMG Work Group on Diagnostic Confirmation of Lysosomal Storage Diseases. Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2011 May;13(5):457–84.