



INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Inmunodeficiencia Primaria.

Tecnología Sanitaria Evaluada: Inmunoglobulina Humana.

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

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.
Ley N° 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Enfermedad de Huntington. Santiago, MINSAL 2018.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: 2017

2ª Edición: 2018

ÍNDICE

INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA.....	4
1. INTRODUCCIÓN	4
2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN.....	5
3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA	5
4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS	5
5. RESUMEN EJECUTIVO	6
6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	8
7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	10
8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS	11
9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO	15
10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS.....	16
11. ANÁLISIS ECONÓMICO.....	18
13. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES	25
14 REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	28
15. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN.....	30
16. CONCLUSIÓN	31
17. REFERENCIAS	32
19. AGRADECIMIENTOS	35

INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA

1. INTRODUCCIÓN

Se considerarán para su evaluación aquellas solicitudes realizadas conforme al Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la Ley N° 20.850. Estas solicitudes no son vinculantes para el Ministerio de Salud, debiendo, sin embargo, tomar especialmente en cuenta aquellas solicitudes y opiniones que hayan sido realizadas por sus comisiones técnicas asesoras y por las asociaciones de pacientes incluidas en el Registro de Asociaciones de Pacientes que crea la Ley 20.850.

De igual forma, para ser incorporadas en el proceso de evaluación científica de la evidencia, cada intervención debe cumplir con los criterios establecidos en el Artículo 6° del Reglamento mencionado, según lo indicado en el Numeral 9 del presente informe.

2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN

Inmunoglobulina humana Intravenosa (IgIV) e Inmunoglobulina humana Subcutánea (SC)

3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Inmunodeficiencia Primarias (IP).

4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Inmunoglobulina humana Intravenosa (IgIV) e Inmunoglobulina humana Subcutánea (SC) para el tratamiento de Inmunodeficiencia primarias.

5. RESUMEN EJECUTIVO

Las inmunodeficiencias primarias conforman un grupo de distintas patologías, que comprometen entre otras la inmunidad humoral o celular, resultando en un aumento de la susceptibilidad a infecciones. En la actualidad, se han descrito defectos genéticos individuales que dan como resultado inmunodeficiencias que a febrero del 2017 esta cifra supera las 354 categorías.

En el caso de Chile, se ha reportado una prevalencia de 1 por cada 58.000 habitantes en el año 2012. Por otro lado, Poli et al., en el 2017, reporta la admisión hospitalaria de pacientes con inmunodeficiencia primarias entre 2001 y 2010 en Chile, siendo la más frecuente hipogammaglobulinemia con 27%. Un aspecto que en la práctica clínica en Chile se ha considerado es que las Inmunodeficiencias primarias y en referencia a la terapia de reemplazo Ig, es que los pacientes se enfrentan a 3 tipos opciones dentro de las patologías de Inmunodeficiencias Primarias más frecuente: a) IP humorales que son permanentes como la común variable, y que debieran recibir inmunoglobulina de por vida. b) Los que reciben transitoriamente sobre todo en edad pediátrica hasta que mejoren (maduren) defectos de anticuerpos específicos (duración 1-3 años habitualmente). Y c) Los que debieran recibir hasta que el trasplante de médula ósea.

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

Eficacia de los tratamientos

Las inmunodeficiencias primarias conforman un grupo numeroso patologías, y en la que el tratamiento evaluado es ampliamente aceptado. Según la norma técnica de la Evaluación científica de la evidencia elaborada por el MINSAL, que tiene como objetivo determinar el proceso de la misma, establece que en el caso de intervenciones cuya efectividad sea evidente sin necesidad de determinarla a través de estudios clínicos, se considerará a la vez significativa y con alta certeza en la evidencia, en este caso aplica que el estudio de eficacia para Inmunoglobulina humana Intravenosa (IgIV) e Inmunoglobulina humana Subcutánea (SC) para el tratamiento de Inmunodeficiencia primarias no se determine.

Análisis Económico

Las agencias internacionales que se encontró información (Inglaterra, NICE; Canadá, CADTH; Colombia IETS:), recomiendan la utilización de inmunoglobulina en pacientes con Inmunodeficiencia primarias.

La búsqueda de la revisión de evaluaciones económicas arrojó sólo un estudio reciente para Inmunodeficiencias primarias donde se evalúa las alternativas IgIV vs SC, donde como resultado se

muestra que IgSC es costo efectivo con respecto IgIV. Por otro lado, en otros estudios se compara la alternativa de IgIV y IgSC con respecto a los costos. Sin embargo, la mayoría de los estudios concluyeron que la administración de IgSC es menos costosa que la administración de IgIV. Un punto a considerar en estos estudios es el uso de distintas metodologías y supuestos utilizados.

El impacto presupuestario para el año 2019 asciende a \$MM3.129 y \$MM5.376 para Inmunoglobulina IV y SC, respectivamente.

Implementación y efectos en las redes asistenciales

Recomendación media alta, Actualmente hay una red potencial para este grupo de pacientes, a pesar de brecha de especialidad de Hematología, igualmente se realiza por lo que el financiamiento del fármaco ayudaría a la resolución del problema. Dadas las condiciones de los pacientes es importante considerar la alternativa de ambas presentaciones con el fin de entregar una terapia más personalizada acorde de las características clínicas y personales del paciente.

Cuadro resumen de la evaluación

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	Favorable / No favorable	Etapa en que se excluye	Observaciones
Inmunodeficiencia Primarias	Inmunoglobulina humana	Favorable	No se excluye	

6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Las inmunodeficiencias primarias conforman un grupo, que comprometen la inmunidad humoral o celular, resultando en un aumento de la susceptibilidad a infecciones. La gravedad de estas condiciones es bastante diversa, variando entre leves, hasta mortales.

El tratamiento no es homogéneo y difiere según el tipo de enfermedad y la afectación específica de la persona. En general, éste comprende educación sobre la enfermedad, mantenimiento de condiciones higiénicas y control de inmunizaciones. Para algunos tipos específicos de condiciones se agregan tratamiento antibiótico profiláctico, y el uso de inmunoglobulinas (1).

En sus inicios, se creyó que la enfermedad de inmunodeficiencia primaria era una patología rara, con una tasa de incidencia informada de 1 a 2 por 50.000 para la deficiencia de anticuerpos primarios en 1989 (2). . En el 2013, se habían descrito defectos genéticos individuales que dan como resultado inmunodeficiencias superan los 250 tipos (3) y que a febrero del 2017 esta cifra supera las 354 categorías(4), lo que da cuenta de un incremento sustancial en tan corto periodo de tiempo. Los datos de las bases de datos administrativas de atención de salud en Estados Unidos sugieren un aumento en la prevalencia de enfermedades de inmunodeficiencia primaria de 38.9 a 50.5 por 100.000 y de 29.1 a 41.1 por 100.000 entre las personas aseguradas de forma privada y pública, respectivamente, entre 2001 y 2007; y que la prevalencia era más del doble entre los blancos que entre los negros o hispanos (5). A menudo no se incluye en las estimaciones de prevalencia de inmunodeficiencias a ciertas patologías porque muchos pacientes son asintomáticos, por ejemplo, la deficiencia de inmunoglobulina (Ig) A; y que sin embargo, tiene una incidencia estimada en los Estados Unidos de entre 1 en 223 a 1 en 1.000 (6).. Para evaluar la prevalencia y los pacientes en seguimiento con Inmunodeficiencia Primarias, la JMCN (Red de Centros Jeffrey Modell) durante un periodo que considera los últimos 5 años, ha reportado en el 2018, que el número de pacientes en seguimiento a aumentado en 35,4% a nivel mundial y que el número de pacientes identificados a nivel mundial ha aumentado en 21,8%. En tanto en Latinoamérica, estas cifras para seguimiento y pacientes identificados ha aumentado en 132,2% y 64% respectivamente (7).

En el caso de Chile, se ha reportado una prevalencia de 1 por cada 58.000 habitantes en el año 2012 (8). Por otro lado, en un trabajo publicado por Poli et al., en el 2017, sobre la admisión de pacientes en los hospitales chilenos desde el 2001 al 2010, reporta que 5.846 pacientes fueron ingresados por Inmunodeficiencia primaria. Y que de estos pacientes el 58,5% son hombres y 66,3% estaban bajo los 18 años. La inmunodeficiencia más frecuente fue la hipogammaglobulinemia con 27%. Uno de los aspectos más interesantes es el aumento de la tasa de admisiones de 2 aproximadamente a 3,38 por cada 100.000 habitantes anualmente.

Se ha reportado que la prevalencia mayoritariamente a nivel global, es de un 45% para predominantemente deficiencias de anticuerpos, le sigue Inmunodeficiencias combinadas con 13% y con 15% para deficiencias no especificadas u otras. En tanto regionalmente, considerando las 18 inmunodeficiencias primarias más prevalentes, en Latinoamérica, la categoría de deficiencias de anticuerpos predominantemente, incluida la IgA deficiencia selectiva, hipogammaglobulinemia no especificada y síndrome de hiper-IgM; representan un 33% aproximadamente (7).

Diagnóstico e identificación de subgrupos

Las inmunodeficiencias primarias toman un rol cuando en 1970, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció un comité para catalogarlas. Transcurridos 20 años la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (IUIS) asumió el cometido del compromiso de la OMS. La clasificación IUIS continúa sirviendo como una referencia indispensable para los inmunólogos e investigadores en todo el mundo, ya que el campo continúa creciendo tanto en tamaño como en complejidad(7). El informe actual de IUIS incluye 354 trastornos distintos con 344 defectos genéticos diferentes enumerados un espectro importante de fenotipos. Cabe destacar que en los últimos 2 años, se han identificado 85 nuevos genes, mientras que en el pasado año sólo, se han identificado 35 nuevos genes (4).

Para abordar esta gran cantidad de trastornos se han establecidos estrategias que permiten manejar cierta estrategia teniendo ciertos patrones comunes:

Así, se han identificado 7 grandes grupos de inmunodeficiencias según la afectación del componente inmune involucrado (1):

- Inmunodeficiencias combinadas: Se incluyen aquí aquellas inmunodeficiencias que involucran a ambas series linfocitarias (T y B), independiente del grado de afectación. En general, junto con el segundo y tercer grupo, son las más graves y requieren de uso de inmunoglobulinas.
- Inmunodeficiencias combinadas asociadas a otro síndrome: se identifican clásicamente en este grupo el síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome ataxia-telangiectasia, síndrome de DiGeorge y otros.
- Inmunodeficiencias que comprometen principalmente al sistema humoral: deficiencias específicas de cadenas humorales, afectaciones específicas de algunas series linfocitarias.
- Desórdenes por desregulación inmune: Síndrome Griscelli, Chediak-Higashi, deficiencia de perforinas.
- Defectos congénitos de la acción fagocitaria (en función o número): neutropenias en general.
- Defectos de la inmunidad innata.

- Desórdenes auto inflamatorios, como fiebre mediterránea familiar, y síndrome de Muckle-Wells.

Actualmente, siguiendo la clasificación del comité de expertos de la IUIS(7), quienes han definido las siguientes categorías:

- Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral.
- Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas asociadas.
- Deficiencias de anticuerpos predominantemente.
- Enfermedades de desregulación inmune.
- Defectos congénitos del número de fagocitos, función o ambos.
- Defectos en la inmunidad intrínseca e innata.
- Trastornos autoinflamatorios.
- Deficiencias del complemento.
- Fenocopias de inmunodeficiencias primarias.
- Deficiencias no especificadas u otras.

Para diagnosticar este tipo de patologías, se realiza un examen clínico de infecciones graves a repetición, además de exámenes complementarios como hemograma, poblaciones linfocitarias, recuento total de inmunoglobulinas y subclases, estudio de complemento, cultivo linfocitario, y capacidad oxidativa de neutrófilos. De manera adicional, es posible realizar un estudio genético de defectos específicos cuando se tiene cierta orientación sobre la etiología de la inmunodeficiencia.

Para este informe, es de particular importancia los pacientes diagnosticados con Inmunodeficiencia Primarias.

7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Dentro de las alternativas posibles para las Inmunodeficiencias Primarias, pueden encontrarse en la literatura una variedad de alternativas, siendo la terapia de reemplazo de Inmunoglobulina la más representativas, pero aunque este número a nivel global y en Latinoamérica es bastante alto y en constante crecimiento, también es cierto que no muchos centros no reportan el uso de la alternativa de IG dado las dificultades de acceso a la terapia (9).

Alternativas farmacológicas

A modo de ejemplo para la prevención de infecciones en pacientes con ICV y ALX, algunas guías y lineamientos han recomendado el uso de profilaxis de antibióticos (10)(11)(12)(13)(14)(15). Además, se ha mencionado el uso de corticoides para complicaciones respiratorias y linfoproliferativas (15).

Cirugía

En algunas complicaciones derivadas de las inmunodeficiencias primarias y relacionadas a sinusitis crónica, la cirugía endoscópica ha sido mencionada como alternativa (15).

Otras(7)(16–19)

En la última encuesta y reporte entregado por la JMF, sobre Inmunodeficiencias Primarias ha incluido los tratamientos de Terapia genética, PEG-ADA y HSCT:

Terapia genética: Es una de las dos modalidades con potencial de cura para enfermedades genéticas, la otra es HSC (trasplante de células hematopoyéticas). En la terapia de adición génica, la copia del gen debe introducirse en un número suficiente de células y también debe expresarse adecuadamente para su producto, a fin de corregir la deficiencia.

PEG-ADA: es una forma de adenosina desaminasa (ADA) de circulación prolongada, que ha estado usándose durante más de 8 años, como terapia de reemplazo para la enfermedad de inmunodeficiencia combinada severa debido a la deficiencia de ADA. El tratamiento con PEG-ADA corrige casi completamente las anomalías metabólicas, permitiendo la recuperación de un grado variable de la función inmune. Aunque no es normal, el nivel de la función lograda ha sido en la mayoría de los casos suficiente para proteger contra infecciones oportunistas y potencialmente mortales.

HSCT: En errores genéticos congénitos heredados asociado a la inmunidad deterioran la función inmune, lo que deja expuestos a los individuos afectados a un mayor riesgo de infección, inflamación y autoinmunidad. Hasta la fecha, se han identificado más de 300 enfermedades con herencia ligada al cromosoma X, autosómica recesiva y autosómica dominante. Para un número creciente de enfermedades, el reemplazo del sistema inmune del receptor defectuoso por un sistema funcional de un donante sano, mediante un trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT), puede conducir a una cura permanente.

En este sentido se muestra que ha habido un importante crecimiento del uso de estas terapias para Inmunodeficiencias Primarias. A nivel global se destaca HSCT, la terapia genética y luego PEG-ADA. Y en Latinoamérica se reporta que sobre el 95% es HSCT.

8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Tal como ha sido mencionado en la sección anterior, la terapia de reemplazo con IgG es reconocida como el principal tratamiento en pacientes con Inmunodeficiencia Primarias. Se describen de esta forma la IgG de uso intravenoso (IGIV) y subcutáneo (IGSC).

El tratamiento con Ig ha sido comparado el 2018 con respecto al 2013 en distintas regiones en el mundo, reportándose en su mayoría un incremento sustancial y positivo, por ejemplo, a nivel global se registra un aumento del 39%, mientras que en Latinoamérica registra un aumento de un 123%. *De todos los pacientes en la base de datos de la JMCN, y diagnosticados con inmunodeficiencia primaria, el 25% están con terapia de reemplazo de Inmunoglobulina(7)*, y también en Latinoamérica (20) (9), donde la terapia de reemplazo de Ig es recomendada e indicada. Con respecto a las alternativas de Ig, se ha encontrado un aumento de 170% IgSC, para el caso IgIV en Hospital, de un 42%. Aunque para el caso de IgIV en casa una disminución de un 25%(7). Además, el tratamiento de Ig por terapia fue comparado en 9 regiones reportándose que, en Latinoamérica, el 82% recibe Ig tanto en hospital como clínica comparado con un 53% a nivel global.

Inmunoglobulina subcutánea

Registro e Indicación

La inmunoglobulina cuenta con registro en el ISP e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
B-2229/16	FLEBOGAMMA 10% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 10 g/100 mL	22/12/2011	GRIFOLS CHILE S.A.
B-2230/16	FLEBOGAMMA 10% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 20 g/200 mL	22/12/2011	GRIFOLS CHILE S.A.
B-2228/16	FLEBOGAMMA 10% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 5 g/50 mL	22/12/2011	GRIFOLS CHILE S.A.
B-2136/15	FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 0,5 g/10 mL	26/4/2010	GRIFOLS CHILE S.A.
B-2139/15	FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 10 g/200 mL	26/4/2010	GRIFOLS CHILE S.A.
B-2137/15	FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 2,5 g/50 mL	26/4/2010	GRIFOLS CHILE S.A.

B-2140/15	FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 20 g/400 mL	26/4/2010	GRIFOLS CHILE S.A.
B-2138/15	FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 5 g/100 mL	26/4/2010	GRIFOLS CHILE S.A.
B-985/15	GAMMAGLOBULINA HUMANA PASTEURIZADA GRIFOLS 320 mg/2 mL	24/10/2000	GRIFOLS CHILE S.A.
B-986/15	GAMMAGLOBULINA HUMANA PASTEURIZADA GRIFOLS 800 mg/5 mL	24/10/2000	GRIFOLS CHILE S.A.
B-2289/18	GAMMANORM SOLUCIÓN INYECTABLE 165 mg/mL	9/1/2013	LABORATORIO BAGÓ DE CHILE S.A.
B-2193/16	GAMUNEX C 10% SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN	10/8/2011	GRIFOLS CHILE S.A.
B-2420/14	HIZENTRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL	10/9/2014	CSL BEHRING S.p.A.
B-1791/14	IG VENA SOLUCIÓN INYECTABLE 1 g/20 mL	10/5/2004	GADOR LTDA.
B-1792/14	IG VENA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 g/50 mL	11/5/2004	GADOR LTDA.
B-1793/14	IG VENA SOLUCIÓN INYECTABLE 5 g/100 mL	10/5/2004	GADOR LTDA.
B-2335/18	IMMUNOREL SOLUCION INYECTABLE 5%	06/09/2013	LIBRA CHILE S.A.
B-1840/14	INMUNOGLOBULINA G ENDOVENOSA UNC SOLUCIÓN INYECTABLE 5 g /100 mL	12/11/2004	SOCIEDAD AGENCIA DE COMPRAS INTERNACIONALES Y NACIONALES LTDA.
B-2160/15	IVIG-SN 5% SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 5 g/ 100 mL	07/12/2010	LABORATORIO BIOSANO S.A.
B-2057/13	KIOVIG SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/mL	23/10/2008	SHIRE CHILE S.p.A.
B-2463/15	OCTAGAM 10 SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/mL	26/02/2015	LABORATORIO BAGÓ DE CHILE S.A.
B-2464/15	OCTAGAM 10 SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/mL	26/02/2015	LABORATORIO BAGÓ DE CHILE S.A.

B-2253/17	OCTAGAM 10 SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/mL	15/05/2012	LABORATORIO BAGÓ DE CHILE S.A.
B-2493/15	OCTAGAM SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/mL	23/04/2015	LABORATORIO BAGÓ DE CHILE S.A.
B-612/14	OCTAGAM SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/mL	16/12/1999	LABORATORIO BAGÓ DE CHILE S.A.
B-2396/14	PRIVIGEN SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 10%	10/06/2014	CSL BEHRING S.p.A.
B-2017/18	SANDOGLOBULINA POLVO LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 6 g, CON SOLVENTE	29/01/2008	CSL BEHRING S.p.A.

Fuente: Elaborado a partir de información disponible en el Instituto de Salud Pública de Chile. Para un detalle y consulta véase <http://www.ispch.cl/>.

Laboratorio

Laboratorios que tienen registro de inmunoglobulina.

Flebogamma (Grifols Chile S.A)

Hypertet (Grifols Chile S.A)

Igantet (Grifols Chile S.A)

Hyperhep-B (Grifols)

Gammanorm (Laboratorio Bagó de Chile S.A.)

Grafalon (Fresenius Kabi Chile Ltda.)

Hizentra (Csl Behring S.P.A.)

Posología

Se debe alcanzar un nivel mínimo de IgG (medido antes de la siguiente perfusión) de al menos 5 a 6 g/l y tener como objetivo el intervalo de referencia de IgG sérica por edades. Puede ser necesaria una dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g/kg (1,0 a 2,5 ml/kg) de peso corporal. Puede ser necesario dividir la administración de esta dosis en varios días. Una vez logrados unos niveles estables de IgG, deben administrarse dosis de mantenimiento a intervalos repetidos para alcanzar una dosis mensual acumulada del orden de 0,4 a 0,8 g/kg (2,0 a 4,0 ml/kg) de peso corporal. Cada dosis puede requerir que se inyecte en distintos lugares del cuerpo.

Se debe medir y evaluar la concentración mínima conjuntamente con la respuesta médica del paciente. Dependiendo de la respuesta clínica (p. ej. el índice de infección), se puede considerar ajustar la dosis y/o el intervalo entre las dosis para aspirar a una concentración mínima más elevada.

La misma posología se aplica en niños y adultos.

9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Las tecnologías evaluadas en el presente informe cumplen los criterios establecidos en el artículo n.º 6 del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7º y 8º de la Ley N° 20.850. Estos son:

1. Cobertura por la Ley 20.850: Las solicitudes de incorporación sólo pueden versar sobre diagnósticos o tratamientos basados ambos en exámenes diagnósticos y de seguimiento y, en el caso de tratamientos, además en medicamentos, elementos de uso médico o alimentos.
2. Pertinencia de la indicación: Los diagnósticos y tratamientos evaluados deberán, al momento de la solicitud, contar con registro o autorización con la indicación para la que ha sido propuesta la evaluación, en algún país que cuente con una autoridad regulatoria de alta vigilancia sanitaria (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue extraída con fecha máxima el 29 de junio de 2018, del sitio electrónico del Instituto de Salud Pública.
3. Seguridad: Los diagnósticos y tratamientos evaluados no deberán tener reportes de reacciones adversas serias que hayan implicado una recomendación de restricción de uso en el grupo de pacientes a evaluar o hayan sido cancelados o suspendidos los permisos o registros por alguna autoridad regulatoria de referencia (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue provista por el Instituto de Salud Pública mediante Ordinario N.º 591 del 05 de junio de 2018.
4. Umbral: Sólo podrán ser objeto de evaluación aquellos diagnósticos y tratamientos cuyo costo sea igual o superior al umbral nacional al que se refiere el artículo 6º de la ley y que se encuentra fijado, a la fecha de elaboración de este informe, en \$2.418.399, según consta en el Decreto N.º 80 del 23 de octubre de 2015, de los Ministerios de Salud y Hacienda.
5. Disponibilidad del Fondo: Los presupuestos estimados de diagnósticos y tratamiento evaluados no deben superar el 110% del fondo disponible que fija el Ministerio de Hacienda, previo al proceso de solicitud de información a proveedores. Para efectos de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N.º 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de \$5.905 Millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

10a. EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

Según la norma técnica N°192 de la Evaluación científica de la evidencia elaborada por el Ministerio de Salud, que tiene como objetivo determinar el proceso de la misma, establece que en el caso de intervenciones cuya efectividad sea evidente sin necesidad de determinarla a través de estudios clínicos, se considerara a la vez significativa y con alta certeza en la evidencia. Por esta razón no se evalúa la eficacia del uso de Inmunoglobulina en Inmunodeficiencias Primarias.

10B. SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

Inmunoglobulina

Table 4. Reacciones adversas reportada por la EMA

Sistema MedDRA de clasificación de órganos (SOC) y sistemas	Reacción adversa al medicamento	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Meningitis aséptica	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, hemólisis (incluyendo anemia hemolítica), leucopenia	Frecuentes
	Anisocitosis (incluyendo microcitosis), trombocitosis	Poco frecuentes
Trastorno del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
	Choque anafiláctico	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea (incluyendo cefalea sinusal, migraña, molestias craneales, cefalea tensional)	Muy frecuentes
	Mareos (incluyendo vértigo)	Frecuentes
	Somnolencia, temblores	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones, taquicardia	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Hipertensión, rubefacción (incluyendo acaloramiento, hiperemia), hipotensión	Frecuentes

	Acontecimientos tromboembólicos, vasculitis (incluyendo trastorno vascular periférico)	Poco frecuentes
	Lesión pulmonar aguda producida por transfusión	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (incluyendo dolor torácico, malestar torácico, respiración dolorosa)	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy frecuentes
	Vómitos, diarrea, dolor abdominal	Frecuentes
Trastornos hepato biliares	Hiperbilirrubinemia	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastorno de la piel (incluyendo erupción, prurito, urticaria, erupción maculopapular, eritema, exfoliación de la piel)	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (incluyendo espasmos musculares, rigidez musculoesquelética, dolor musculoesquelético)	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria, creatinina elevada en sangre	Poco frecuentes
	Insuficiencia renal aguda	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor (incluyendo dolor de espalda, dolor en extremidades, artralgia, dolor de cuello, dolor facial), pirexia (incluyendo escalofríos), enfermedad de tipo gripal (incluyendo nasofaringitis, dolor faringolaríngeo, vesiculación orofaríngea, sensación de presión en la garganta.	Muy frecuentes
	Fatiga, astenia (incluyendo debilidad muscular)	Frecuentes
	Dolor en el lugar de la inyección	Poco frecuentes

<p>Exploraciones complementarias</p>	<p>Disminución de la hemoglobina (incluyendo disminución del recuento de hematíes, disminución del hematocrito), prueba de Coombs (directa) positiva incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la lactato deshidrogenasa en sangre.</p>	<p>Frecuentes</p>
---	---	-------------------

Tabla revisada de la EMA en el año 2018 (21)

El ISP reporta 47 reacciones adversas a la inmunoglobulina entre el año 2016-2017, de las cuales 11 tienen evaluación de gravedad, destacando; edema, cefalea, síndrome de Dress, náuseas y vómitos, esto es todo en pacientes que se han recuperado, o se han recuperado sin secuelas. Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

11. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se analizó la Inmunoglobulina para pacientes con enfermedad de Inmunodeficiencias Primarias.

Resultados y descripción de la evidencia encontrada

Al realizar una revisión de la literatura de evaluaciones económicas, se encontró estudios en diferentes países donde se compara la alternativa de IgIV y IgSC con respecto a los costos y se reportan resultados diferentes, que pueden reflejar las características de los diferentes sistemas de atención de la salud. Sin embargo, la mayoría de los estudios concluyeron que la administración de IgSC es menos costosa que la administración de IgIV. Un estudio de evaluación económica en Canadá indicó menos diferencias de costos entre estos dos métodos (22), mientras que otro estudio desde la perspectiva canadiense de salud reveló que el uso del método IgSC disminuye el 78% de los costos en comparación con el método IgIV(23). Además, los estudios de Alemania y los Estados Unidos revelaron que pasar de la IgIV a la administración de IgSC disminuirá el 50% y el 88% de los costos, respectivamente (24)(25). Además, los estudios en Suecia, Japón y Francia mostraron menos costos en IgSC que el método IgIV (26)(27,28). Finalmente, aunque estos estudios (22)(23)(24)(25)(26)(27,28), entregan información a considerar, no son reportados en este informe por no ofrecer toda la información requerida, dado que en ellos presentan el uso de distintas metodologías y supuestos utilizados, lo que no permite una comparación estandarizada de los estudios bajo un mismo prisma. Se presenta en la tabla 5 un estudio donde se tuvo como objetivo determinar la relación costo-efectividad de la administración de IgSC en el hogar en

comparación con la administración de IgIV en el hospital para pacientes con inmunodeficiencia primaria desde la perspectiva del sistema de atención de salud iraní (29).

A pesar de que la evidencia encontrada sugiere que el tratamiento IgSC considerado sería costo efectivo con respecto IgIV, se considera que no existe suficiente evidencia para realizar tal inferencia con suficiente robustez para Ig frente a placebo (tabla 5).

Tabla 5. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas

Autor (Año)	País, moneda, año.	Población	Comparación	Perspectiva	Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio	
Inmunoglobulina												
Shabaninejad et al. 2017 (29)	Irán Rial iraní 2014 – 2015	Pacientes con inmunodeficiencia Primarias para el tratamiento con IgIV IgSC	Inmunoglobulina SC vs IV	Perspectiva de los proveedores de atención médica (perspectiva del sistema de salud iraní).	1 año. Con 12 intervenciones para IgIV y 48 intervenciones para IgSC	Costo anual por paciente: Costo IgIV \$1370* Costo IgSC: \$121* *: Tipo cambio del 2015 (1 Rial = 0.000033 US Dólar)		Los ICERs indican que, en promedio, el aumento del 1% en el nivel de Ig reduce los costos en \$4.348. Además, la reducción del 1% en los efectos adversos reduce los costos en \$ 2.939, lo que significa que el uso de IgSC puede reducir los efectos adversos sistémicos. Por lo tanto, ICER usando la nueva intervención (IgSC) puede incrementar el nivel de suero de Ig mientras se reduce los costos en \$4.348 y el ICER para la nueva intervención al reducir en 1% los efectos adversos mientras se reducen los costos \$2.939	Los resultados del análisis de sensibilidad indican que los cambios en el número de sesiones de infusión afectan el costo total anual del tratamiento. La reducción en los costos de hospitalización tuvo el mayor efecto en los costos totales y más que otros ítems.	Iran University of Medical Sciences	Debido a la falta de umbral en Irán, se utilizó GDP per cápita para el año del estudio (\$4.16,1)	El tratamiento de Inmunoglobulina SC con respecto a Inmunoglobulina IV es considerado que sería costo efectivo. Y que no sólo reduce los costos con una alta efectividad, sino que además sería menor los efectos adversos sistemáticos.

NA: No aplica; NR: No reportado; RCEI: Razón de costo-efectividad incremental; * Cifras a dólares promedios y tipo de cambio del 2015

Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria

Inglaterra, NICE: Se recomienda inmunoglobulina para inmunodeficiencias primarias.

Canadá, CADTH: Se encuentra la utilización de inmunoglobulina para enfermedades autoinmunes del sistema sanguíneo.

Colombia IETS: La Ig humana normal, es el único tratamiento con verdaderos resultados de eficacia y seguridad para pacientes con inmunodeficiencia primaria

Australia, PBAC: no se encontraron recomendaciones.

Brasil, ANVISA: no se encontraron recomendaciones.

Uruguay, FNR: no se encontraron recomendaciones.

Acuerdos de riesgo compartido

Buscando en las agencias internacionales de la misma forma que en la sección anterior, no se encontró información pertinente. Y de las ofertas recibidas por parte de los laboratorios no presentan información de riesgo compartido.

Precio Máximo Industrial

Para calcular el precio máximo industrial, se presenta el costo mínimo de Inmunoglobulina considerando el precio en compras públicas, referencia internacional, y ofertas recibidas por laboratorios.

En el caso del precio de referencia internacional para inmunoglobulina, se utilizó el promedio de los 3 menores precios obtenidos de Argentina, Brasil, Colombia, México y Perú, seleccionándose los precios provenientes de Brasil y Perú para la presentación de 10 gramos en IgIV, y para el caso de IgSC, se seleccionó los precios provenientes de Argentina y Brasil para la presentación de 2 g; los cuales fueron convertidos a USD 2017.

Por último, para el precio de las ofertas entregadas por proveedores se utilizaron las cotizaciones recibidas a través del proceso de solicitud de información a proveedores.

Tabla 6. Precio Máximo Industrial del tratamiento evaluado.

Tratamiento	Mercado Público	Precio de referencia internacional	Cotizaciones	Precio Máximo Industrial
Inmunoglobulina IV, 10 g	\$322.000 ¹	\$380.465 ²	\$292.597 ³	\$292.597
Inmunoglobulina SC, 2 g	\$103.150 ⁴	\$133.886 ⁵	\$ 80.791 ⁶	\$80.791

Costo por paciente

Inmunoglobulina IV y SC

Se consideró la posología recomendada por la EMA y la opinión de expertos, que consiste en que se debe alcanzar un nivel mínimo de IgG (medido antes de la siguiente perfusión) de al menos 5 a 6 g/l y tener como objetivo el intervalo de referencia de IgG sérica por edades. Puede ser necesaria una dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g/kg de peso corporal. Puede ser necesario dividir la administración de esta dosis en varios días. Una vez logrados niveles estables de IgG, deben administrarse dosis de mantenimiento a intervalos repetidos para alcanzar una dosis mensual acumulada del orden de 0,4 a 0,8 g/kg (2,0 a 4,0 ml/kg) de peso corporal. A esto se debe considerar que las dosis varían dependiendo si es un adulto o un niño y que de acuerdo a su peso requerirá una dosis determinada. Se estima que el peso de un paciente promedio adulto tendría 65 kg y un niño de 38 kg. Ahora bien, para el cálculo del costo por paciente, se ha considerado la dosis de inicio más una dosis de mantención que es 0,5 g y de mantenimiento 30 g y 20 g para adultos y niños respectivamente en IgIV. Para el caso de IgSC, se utilizó una dosis de mantención que es 0,5 g y de mantenimiento 30 g (8 g semanal ajustable según los índices de paciente o requerimientos) y 24 g (6 g semanal ajustable según los índices de paciente o requerimientos del niño) para adultos y niños respectivamente⁷. El precio promedio de ventas en IMS entre Julio y diciembre de 2017, fue de \$274.817 (IVA incluido) IgIV y \$ 141.827 Ig SC; por frasco de Hizentra® 4G, y de Hizentra® 2G respectivamente entregando un costo anual de \$ 8.258.251 para intravenosa y \$ 23.011.479 para Subcutánea.

¹ Se utiliza el precio de la presentación 10 gr

² Presentación de 10 gramos. Se excluye el precio reportado por Argentina debido a que el monto se encuentra muy por sobre lo reportado en otros países para la misma presentación.

³ Corresponde al promedio de ofertas para presentación de 10 g.

⁴ Precio de orden de compra en Mercado Público de Inmunoglobulina subcutánea 2 gr/10 ml

⁵ Se utiliza precios internacionales de Argentina y Brasil, únicos disponibles para Inmunoglobulina subcutánea 200 mg/mL (2 g)

⁶ Corresponde al promedio de ofertas para presentación de 2 g

⁷ Dosis utilizadas en pacientes en Chile, conforme a lo expuesto por el Dr Arturo Borzutzky y la Dra Alejandra King.

Impacto presupuestario

Considerando la población del país con inmunodeficiencias primarias que están recibiendo Inmunoglobulina y una prevalencia de 1 por 58.000⁸ personas, se estiman 330 personas en promedio con Inmunodeficiencias primarias para los próximos 5 años. Para este impacto presupuestario se supone que un paciente medio podría necesitar una carga inicial de 0,5 g y una dosis de mantención mensual de 30 g y 20 g para adultos y niños respectivamente en IgIV; y 30 g (8 g semanal ajustable según los índices de paciente o requerimientos) y 24 g (6 g semanal ajustable según los índices de paciente o requerimientos del niño) para IgSC aproximadamente para adultos y niños respectivamente. Se considera que los pacientes que reciben inmunoglobulina representan adultos y niños en un 50% cada uno de los grupos. Se asume que la incidencia es 3% sobre los pacientes que actualmente reciben inmunoglobulina de acuerdo a los registros existentes en los últimos años⁹. Además, se asume que los pacientes mayoritariamente en la edad pediátrica dejan de utilizar Ig tanto para IV como para SC después del tercer año y que esta población representa un 17% aproximadamente¹⁰.

Se utilizó el precio de cotización recibida por laboratorio tanto para IgIV y IgSC.

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento de 3% anual de los pacientes registrados actualmente de acuerdo a los resultados de la recopilación de información de 39 hospitales y clínicas de la Región Metropolitana y 25 centros de otras regiones al 2018 y un aumento del 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile.

Tabla 7. Oferta recibida por parte de laboratorio.

Tratamiento	Precio ofertado
OCTAGAM 5G	\$ 153.900
OCTAGAM 10G	\$ 307.800
GAMMANORM 16,5%	\$ 82.000
HIZENTRA 1G	\$ 44.541
HIZENTRA 2G	\$ 89.082
HIZENTRA 4G	\$ 178.164
PRIVIGEN 2,5G	\$ 69.998
PRIVIGEN 5G	\$ 139.995

⁸ LASID Errante et al 2012(8).

⁹ Información obtenida como una estimación y aproximación de los registros de pacientes con Inmunodeficiencia primaria recabados por la Dra Alejandra King y por el Dr Arturo Borzutzky.

¹⁰ Esto hasta que mejoren (maduren) defectos de anticuerpos específicos (duración 1-3 años habitualmente), según lo declaró el Dr Arturo Borzutzky.

PRIVIGEN 10G	\$ 279.990
FLEBOGAMMA 5%	\$ 290.000
GAMUNEX 10%	\$ 290.000

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

Tabla 8. Impacto presupuestario para cada tratamiento (MM\$).

Alternativa terapéutica	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
IgIV	\$ 3.129	\$ 3.540	\$ 3.828	\$ 3.868	\$ 3.530
IgSC	\$ 5.376	\$ 6.082	\$ 6.578	\$ 6.593	\$ 6.017

13. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Nombre Patología: Inmunodeficiencia Primaria

Garantía: Tratamiento de Inmunoglobulina G

Vía de Administración: endovenosa y Subcutáneo

Especialidades requeridas:

Inmunología, Hematología e Infectología.

Equipo Profesional de Apoyo:

Enfermera para administración de tratamiento, Tecnólogos médicos para diagnóstico de laboratorio

Exámenes Asociados:

Cuantificación y tipificación de Inmunoglobulina (Elisa)

Medición de complemento (Dg Diferencial)

Prueba de función de neutrófilos- tinción (dg diferencial)

Estudio genético (Cariogramas, Citoquinas, HLA, Biología Molecular)

Red de atención Potencial:

50 Establecimientos de la Red Pública y 30 de la Red Privada tratan pacientes con Inmunodeficiencia Primaria.

Establecimiento	2014	2015
Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz (Los Ángeles)	3	1
Complejo Hospitalario Dr. Sótero del Río (Santiago, Puente Alto)	4	3
Complejo Hospitalario San José (Santiago, Independencia)	6	1
Hospital Adalberto Steeger (Talagante)	2	1
Hospital Barros Luco Trudeau (Santiago, San Miguel)	1	0
Hospital Base San José de Osorno	1	0
Hospital Carlos Van Buren (Valparaíso)	2	3
Hospital Clínico de Magallanes Dr. Lautaro Navarro Avaria	2	3
Hospital Clínico de Niños Dr. Roberto del Río (Santiago, Independencia)	1	0
Hospital Clínico Herminda Martín (Chillán)	1	2

Hospital Clínico Metropolitano La Florida Dra. Eloisa Díaz Inzunza	0	2
Hospital Clínico Regional (Valdivia)	1	1
Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente (Concepción)	5	4
Hospital Clínico San Borja-Arriarán (Santiago, Santiago)	5	11
Hospital de Carahue	1	0
Hospital de Lota	0	1
Hospital de Maullín	1	0
Hospital de Niños Dr. Luis Calvo Mackenna (Santiago, Providencia)	16	7
Hospital de Puerto Montt	5	1
Hospital de San Camilo (San Felipe)	3	3
Hospital de San Carlos	0	1
Hospital de Santa Cruz	0	1
Hospital de Tomé	0	1
Hospital Dr. Antonio Tirado Lanas (Ovalle)	1	1
Hospital Dr. Carlos Cisternas (Calama)	0	1
Hospital Dr. César Garavagno Burotto (Talca)	2	4
Hospital Dr. Ernesto Torres Galdames (Iquique)	2	0
Hospital Dr. Exequiel González Cortés (Santiago, San Miguel)	5	1
Hospital Dr. Félix Bulnes Cerda (Santiago, Quinta Normal)	0	1
Hospital Dr. Gustavo Fricke (Viña del Mar)	7	4
Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena (Temuco)	10	11
Hospital Dr. Juan Noé Crevanni (Arica)	1	3
Hospital Dr. Leonardo Guzmán (Antofagasta)	1	0
Hospital Hanga Roa (Isla De Pascua)	1	1
Hospital Intercultural Kallvu Llanka (Cañete)	0	2
Hospital Las Higueras (Talcahuano)	2	3
Hospital Padre Alberto Hurtado (San Ramón)	2	2
Hospital Parroquial (Santiago, San Bernardo) (D)	1	1
Hospital Provincial del Huasco Monseñor Fernando Ariztía Ruiz (Vallenar)	0	3
Hospital Regional (Coihaique)	1	0
Hospital San José (Victoria)	0	1
Hospital San José del Carmen (Copiapó)	0	3
Hospital San Juan de Dios (Cauquenes)	0	1
Hospital San Juan de Dios (Curicó)	1	1
Hospital San Juan de Dios (Los Andes)	0	1
Hospital San Juan de Dios (San Fernando)	1	1
Hospital San Juan de Dios (Santiago, Santiago)	2	2
Hospital San Martín (Quillota)	1	1
Hospital San Pablo (Coquimbo)	3	1
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y Cirugía Torácica	7	0
	111	97
Establecimiento	2014	2015

Clínica Alemana	30	27
Clínica Alemana de Osorno	1	1
Clínica Alemana de Temuco	1	2
Clínica Antofagasta	0	2
Clínica Bicentenario	2	1
Clínica Central	1	0
Clínica Ciudad del Mar (ex Avansalud)	0	1
Clínica Dávila	9	10
Clínica de la Mujer Sanatorio Alemán	1	2
Clínica Hospital del Profesor	0	1
Clínica Indisa	3	3
Clínica Las Condes	21	20
Clínica Las Lilas	3	2
Clínica Oncológica Arturo López Pérez	1	0
Clínica Reñaca	0	1
Clínica San Carlos de Apoquindo	1	2
Clínica San José	1	0
Clínica Santa María	16	17
Clínica Universitaria de Puerto Montt S.A.	2	2
Clínica Universitaria San Pedro de la Paz	0	1
Hospital Carabineros	5	5
Hospital Clínico Fusat Rancagua	3	2
Hospital Clínico Universidad Católica	2	2
Hospital Clínico Universidad de Chile	4	7
Hospital Clínico Universidad de Los Andes	0	2
Hospital Dipreca Teniente Hernán Merino	3	4
Hospital Militar de Santiago	1	1
Hospital Naval Almirante Adriaola	1	1
Hospital Naval Almirante Neff	2	4

114 123

Conclusión:

Recomendación media alta, Actualmente hay una red potencial para este grupo de pacientes, a pesar de brecha de especialidad de Hematología, igualmente se realiza por lo que el financiamiento del fármaco ayudaría a la resolución del problema. Dadas las condiciones de los pacientes es importante considerar la alternativa de ambas presentaciones con el fin de entregar una terapia más personalizada acorde de las características clínicas y personales del paciente.

14 REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

Repercusiones Éticas

Los estudios de eficacia evaluados en este informe fueron financiados por Behring International, industria farmacéutica que manufactura inmunoglobulina humana para la condición de salud analizada. En el caso de las evaluaciones económicas, el estudio que se agregó, obtuvo financiamiento académico.

Repercusiones Sociales

Dado que este cuadro se puede presentar en niños, pudiera tener impacto sobre la dinámica familiar, la escolaridad de los pacientes y su entorno social. En relación al impacto de la terapia en adultos, su incorporación podría tener un impacto positivo en el entorno social o familiar de los potenciales beneficiarios que la reciban, así como en la pronta recuperación de la empleabilidad. A pesar de las posibles ventajas de la presentación sub cutánea sobre la intravenosa, ambos tratamientos pudieran ser necesarios en el manejo de la IDP.

Repercusiones Jurídicas

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, se registran 8 acuerdos extracontractuales para inmunoglobulina, 7 de ellos asociados a inmunodeficiencia.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que se considera que el informe se ajusta a derecho.

<p>Artículo 17 del reglamento.</p>	<p>Viabilidad de la Oferta.</p> <p>La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.</p>	<p>Las ofertas son presentadas en pesos y tienen una vigencia mayor a la requerida, por lo que son consideradas viables desde el punto de vista jurídico.</p>
<p>Artículo 19 del reglamento.</p>	<p>Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.</p>	<p>Sí.</p>

15. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

16. CONCLUSIÓN

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera **favorable para Inmunoglobulina**, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio.

17. REFERENCIAS

1. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chatila T, Conley ME, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol* [Internet]. 2015 Nov 19;35(8):696–726. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482257>
2. Blore J, Haeney MR, Hospital H. Lesson of the Week Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *Br Med J*. 1989;5:516–7.
3. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Al Herz W, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. A Phenotypic Approach for IUIS PID Classification and Diagnosis: Guidelines for Clinicians at the Bedside. *J Clin Immunol* [Internet]. 2013 Aug 9;33(6):1078–87. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10875-013-9901-6>
4. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):96–128.
5. Kobrynski L, Powell RW, Bowen S. Prevalence and Morbidity of Primary Immunodeficiency Diseases, United States 2001–2007. *J Clin Immunol*. 2014;34(8):954–61.
6. Zhang F, Tu P, Zhang Y, Zhou W, Tang FL, Kuang J. Selective IgA deficiency. *J Clin Dermatology*. 2012;41(4):211–3.
7. Modell V, Orange JS, Quinn J, Modell F. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. *Immunol Res* [Internet]. 2018;1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12026-018-8996-5>
8. Errante PR, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Sorensen R, Condino-Neto A. Advances in primary immunodeficiency diseases in Latin America: Epidemiology, research, and perspectives. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1250(1):62–72.
9. Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, Grumach AS, King A, Bezrodnik L, Oleastro M, et al. Guidelines for the use of human immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiencies in Latin America. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2014;42(3):245–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2012.09.006>
10. Engelhardt K, Grimbacher B, Herholz P. Common variable immunodeficiency [Internet]. *Orphanet Encyclopedia*. 2010 [cited 2017 Oct 2]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=1572
11. Smith CE, Berglöf A. X-Linked Agammaglobulinemia [Internet]. *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2017 Oct 2]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301626>

12. Conley ME. X-linked agammaglobulinemia [Internet]. Orphanet Encyclopedia. 2013 [cited 2017 Oct 2]. Available from: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=142&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=agammaglobulinemi&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group of diseases=X-linked-agammaglobulinemia&title=X-linked-agammaglobulinem](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=142&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=agammaglobulinemi&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group of diseases=X-linked-agammaglobulinemia&title=X-linked-agammaglobulinem)
13. American Academy of Allergy Asthma & Immunology. Common variable immunodeficiency (CVID) [Internet]. [cited 2017 Oct 2]. Available from: <http://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/primary-immunodeficiency-disease/common-variable-immunodeficiency>
14. American Academy of Allergy Asthma and Immunology. X-LINKED AGAMMAGLOBULINEMIA (XLA). 2018;1–2. Available from: <http://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/primary-immunodeficiency-disease/x-linked-agammaglobulinemia>
15. Abolhassani H, Sagvand BT, Shokuhfar T, Mirminachi B, Rezaei N, Aghamohammadi A. A review on guidelines for management and treatment of common variable immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2013 Jun;9(6):561–74; quiz 575. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23730886>
16. Rivat C, Santilli G, Gaspar HB, Thrasher AJ. Gene Therapy for Primary Immunodeficiencies. *Hum Gene Ther* [Internet]. 2012;23(7):668–75. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/hum.2012.116>
17. Thrasher AJ, Williams DA. Evolving Gene Therapy in Primary Immunodeficiency. *Mol Ther* [Internet]. 2017;25(5):1132–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.03.018>
18. Gennery A. Recent advances in treatment of severe primary immunodeficiencies. *F1000Research* [Internet]. 2015;4(0). Available from: <http://f1000research.com/articles/4-1459/v1>
19. Booth C, Gaspar HB. Pegademase bovine (PEG-ADA) for the treatment of infants and children with severe combined immunodeficiency (SCID). *Biologics*. 2009;3:349–58.
20. Goudouris ES, Silva AM do R, Ouricuri AL, Grumach AS, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. II Brazilian Consensus on the use of human immunoglobulin in patients with primary immunodeficiencies. *Einstein (São Paulo)* [Internet]. 2017;15(1):1–3. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082017000100002&lng=en&tlng=en
21. EMA. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2014;1–33. Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
22. Membe SK, Ho C, Cimon K, Morrison A, Kanani A, Roifman CM. Economic Assessment of Different Modalities of Immunoglobulin Replacement Therapy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008;28(4):861–74.

23. Martin A, Lavoie L, Goetghebeur M, Schellenberg R. Economic benefit of subcutaneous rapid push versus intravenous immunoglobulin infusion therapy in adult patients with primary immune deficiency. *Allergy, Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2012 Nov 1;8(Suppl 1):A20. Available from: <http://www.aacijournal.com/content/8/S1/A20>
24. Högy B, Keinecke HO, Borte M. Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. *Eur J Heal Econ*. 2005;6(1):24–9.
25. Liu Z, Albon E, Hyde C. Department of Public Health and Epidemiology West Midlands Health Technology Assessment Group. 2006;(54).
26. Haddad L, Perrinet M, Parent D, Leroy-Cotteau A, Toguyeni E, Condette-Wojtasik G, et al. Étude comparative du coût du traitement à domicile des immunoglobulines intraveineuses ou sous-cutanées à visée substitutive. *La Rev Médecine Interne* [Internet]. 2006 Dec;27(12):924–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866306003365?via%3Dihub>
27. Igarashi A, Kanegane H, Kobayashi M, Miyawaki T, Tsutani K. Cost-minimization Analysis of IgPro20, a Subcutaneous Immunoglobulin, in Japanese Patients With Primary Immunodeficiency. *Clin Ther* [Internet]. 2014 Nov 1;36(11):1616–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.08.007>
28. Beauté J, Levy P, Millet V, Debré M, Dudoit Y, Le Mignot L, et al. Economic evaluation of immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2009 Dec 16;160(2):240–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2249.2009.04079.x>
29. Shabaninejad H, Asgharzadeh A, Rezapour A, Rezaei N. Cost-effectiveness analysis of subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in Iranian patients with primary immunodeficiencies. 2017;2017.

19. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a la Dra Alejandra King Domínguez y al Dr Arturo Borzutzky Schachter por su apoyo a la entrega de estimaciones de población elegible e información científica para caracterizar la situación actual en Chile en referencia a las Inmunodeficiencia Primarias analizadas en este estudio.