



## INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

**Condición de Salud:** Purpura Trombocitopénica Idiopática

**Tecnología Sanitaria Evaluada:** Inmunoglobulina

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

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.  
Ley Nº 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Púrpura trombocitopénica idiopática 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: Agosto 2018



## ÍNDICE

### Contenido

Púrpura Trombocitopénica Idiopática .....	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 .....	9
8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS .....	10
9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO .....	12
10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS.....	13
12. ANÁLISIS ECONÓMICO.....	19
Recomendaciones de otras agencias.....	22
Precio Máximo Industrial.....	22
Costo por paciente.....	23
Impacto presupuestario.....	23
13. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES .....	25
14. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES .....	28
Repercusiones éticas .....	28
Repercusiones sociales .....	28
Repercusiones Jurídicas.....	28
15. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN.....	29
16. CONCLUSIÓN.....	30
17. REFERENCIAS.....	31



## **Púrpura Trombocitopénica Idiopática**

### **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 6º del Reglamento mencionado, según lo indicado en el Numeral 9 del presente informe.



## **2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN**

- Inmunoglobulina

## **3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA**

- Púrpura Trombocitopénica Idiopática

## **4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS**

- Inmunoglobulina en Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI), en pacientes con alto riesgo de hemorragia o antes de ser sometidos a cirugía para corregir el recuento de plaquetas



## 5. RESUMEN EJECUTIVO

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), también conocida como autoinmune, es una enfermedad autoinmune, con diversas manifestaciones clínicas, entre ellas, baja en el conteo plaquetario y hemorragias.

En pacientes pediátricos, aproximadamente un 80% de los casos, es muy posible que exista una recuperación antes del año. Mientras en aquellos pacientes que tienen la patología de forma crónica, el riesgo a estas hemorragias aumenta considerablemente con la edad.

La principal patogénesis de esta enfermedad es la intolerancia inmunológica de las plaquetas auto-antígenos. Esta intolerancia autoinmune lleva a un aumento en la destrucción plaquetaria y una disminución en la producción de plaquetas, debido a los anticuerpos generados.

Este informe evalúa inmunoglobulina para pacientes con Púrpura trombocitopénica idiopática. Actualmente estos pacientes no se encuentran con ningún tipo de cobertura financiera.

### **Eficacia de los tratamientos**

#### **Inmunoglobulina**

No se identificó evidencia directa que evaluara el efecto de inmunoglobulina versus placebo en personas en crisis de púrpura trombocitopénico idiopático con sangrado, con riesgo vital o que necesiten una cirugía de urgencia. Sin embargo, se identificó 25 ensayos controlados que evaluaban el efecto del uso de inmunoglobulina versus corticoides en pacientes con púrpura trombocitopénico idiopático, cuyos resultados fueron sintetizados a modo de evidencia indirecta. De acuerdo a ésta, el uso de inmunoglobulina podría disminuir el sangrado o la mortalidad, pero se asocia a efectos adversos frecuentes.

#### **Análisis Económico**

Las agencias internacionales en su mayoría recomiendan la utilización de inmunoglobulina en pacientes con PTI para tratamiento de urgencias o comienzo de terapia, si bien se menciona la condición crónica como una posibilidad, se propone como una opción muy poco probable.

En los estudios costo efectividad, es posible observar que inmunoglobulina pocas veces mostró ser costo-efectiva por sí sola, se observó como costo efectiva al momento de ser entregada con una terapia de base en conjunto.

El impacto presupuestario para el año 2019 asciende a \$MM\$2.101 para Inmunoglobulina



**Implementación y efectos en las redes asistenciales**

Si bien existe brecha de especialista, es una patología que actualmente se trata en la Red, en urgencias y hospitales de alta complejidad, el financiamiento del fármaco aseguraría el tratamiento oportuno.

**Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación**

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	Favorable/ No favorable	Etapa en que se excluye	Observaciones
Purpura Trombocitopénica Idiopática	Inmunoglobulina	favorable	No se excluye	

## 6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), también conocida como autoinmune, es una enfermedad autoinmune. Se estima una incidencia anual entre 50-100 casos por millón de personas a nivel mundial (5 -10 x 100.000). Las manifestaciones clínicas de la PTI son variables, y puede ir desde casos asintomáticos, hasta sangrado de las mucosas, o incluso hemorragias desde cualquier sitio corporal (1).

La PTI, se refiere, entre otras a: Trombocitopenia inducida por drogas, PTI allo-inmune, PTI post transfusión, PTI aguda y PTI secundaria. En este caso no se hace diferenciación específica entre estos tipos de PTI (2).

El riesgo de hemorragias aumenta con la edad y algunos pacientes muestran claro síntomas de fatiga. La principal patogénesis de esta enfermedad es la intolerancia inmunológica de las plaquetas auto-antígenos. Esta intolerancia autoinmune lleva a un aumento en la destrucción plaquetaria y una disminución en la producción de plaquetas, debido a los anticuerpos generados (2,3).

El comienzo abrupto de la PTI se ve mayoritariamente en la juventud, y muchas veces sigue una enfermedad viral o inmunización. La mayoría de los niños no requieren tratamiento al momento de tratar la patología, ya que aproximadamente un 85% de los casos de esta enfermedad se resuelven en los primeros 6 meses (4).

La PTI crónica en niños ha sido estimada en 0,46 casos por 100.000 niños por años y una prevalencia aproximada de 4,6 x 100.000 niños por lo menos una vez en el transcurso de su vida. PTI secundaria ocurre en aquellos pacientes con trastornos autoinmunes, como Lupus Eritematoso, o algún tipo de enfermedad maligna como leucémica linfocítica crónica (2).

Generalmente estos pacientes son tratados con corticoides u otros agentes inmunomoduladores, sin embargo, existe la posibilidad de necesitar esplenectomía en ciertos casos, considerando la actividad inmunosupresora de las terapias farmacológicas mencionadas, las cuales pueden ser un riesgo significativo para los niños con PTI crónica, que requieren un tratamiento continuo. Si bien la esplenectomía es usualmente curativa, puede tener riesgos al mediano y largo plazo, mayoritariamente por la probabilidad de sufrir sepsis (4).



## 7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

En general los pacientes diagnosticados con PTI, tanto adultos como niños, siguen un tratamiento inicial con corticoides o una dosis de inmunoglobulina hasta alcanzar los niveles plaquetarios necesario. Luego de se mantiene una dosis de corticoides de manera continua, hasta conseguir los niveles de plaquetas de forma estable. De no funcionar la primera línea de tratamiento, se debe evaluar la posibilidad de usar Inmunomoduladores, considerando el estado del paciente y otras posibles comorbilidades. (4)

La esplenectomía es una posibilidad de tratamiento, en aquellos pacientes que requieren un tratamiento crónico y no tienen buena respuesta con los medicamentos de primera línea, o no son candidatos para ser tratados con otros inmunomoduladores (4).

La PTI no se encuentra cubierta en nuestro sistema de salud, ya sea por las Garantías explícitas en Salud (GES) u otra ley de cobertura.



## 8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Inmunoglobulina, reproduce o sustituye las acciones realizadas por la inmunoglobulina Humana

### Inmunoglobulina

#### Registro e Indicación

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-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-658/14	HYPER RHO (D) HUMANA SOLUCIÓN INYECTABLE	4/12/1978	GRIFOLS CHILE S.A.
B-131/13	HYPERHEP-B SOLUCIÓN INYECTABLE 108,5 U.I./0,5 mL	23/9/1998	GRIFOLS CHILE S.A.
B-165/13	HYPERHEP-B SOLUCIÓN INYECTABLE 1085 U.I./5 mL	30/10/1998	GRIFOLS CHILE S.A.
B-164/13	HYPERHEP-B SOLUCIÓN INYECTABLE 217 U.I./mL	30/10/1998	GRIFOLS CHILE S.A.
B-1027/16	HYPERRAB SOLUCIÓN INYECTABLE 300 U.I./2 mL	11/4/2001	GRIFOLS CHILE S.A.
B-295/13	HYPERTET SOLUCIÓN INYECTABLE 250 U.I.	6/10/1965	GRIFOLS CHILE S.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.

**Laboratorio**

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.)

HIZENTRA (CSL BEHRING S.p.A.)

**Posología**

La dosis inicial recomendada por la EMA es de dos regímenes alternativos de tratamiento:

- 0,8-1 g/kg administrados el día uno; esta dosis puede repetirse una vez durante los 3 días siguientes
- 0,4 g/kg administrados diariamente durante dos a cinco días.

## 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

### 10.A. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

En esta sección se evalúa la eficacia de inmunoglobulina en pacientes en crisis de púrpura trombocitopénico idiopático con sangrado, con riesgo vital o que necesiten una cirugía de urgencia.

#### INMUNOGLOBULINA

##### Pregunta

En pacientes en crisis de púrpura trombocitopénico idiopático con sangrado, con riesgo vital o que necesiten una cirugía de urgencia ¿Se debe usar inmunoglobulina en comparación a no usar?

##### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

**Población:** Pacientes en crisis de púrpura trombocitopénico idiopático (PTI) con sangrado, con riesgo vital o que necesiten una cirugía de urgencia.

**Intervención:** Inmunoglobulina

**Comparación:** Placebo

**Desenlaces (*outcomes*):** Mortalidad

##### Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificaron múltiples revisiones sistemáticas evaluando el rol de inmunoglobulina en el PTI, sin embargo, ninguna de ellas identificó ensayos respondiendo a la pregunta de interés de este informe, que corresponde a pacientes que presentan hemorragia aguda importante, o una cirugía con riesgo de sangrado, que requieren corrección de la trombocitopenia con urgencia (por ejemplo, antes de 24 horas). En ausencia de evidencia directa, se evaluó la evidencia de uso de inmunoglobulina en comparación con corticoides en el manejo del PTI en general (no en crisis de púrpura trombocitopénico idiopático con sangrado y riesgo vital), lo cual podría ofrecer alguna indicación del efecto esperado en la población de interés.



Tabla 1. Características de la evidencia encontrada

<p>Cuál es la evidencia seleccionada</p>	<p>Se identificaron 4 revisiones sistemáticas (5–8) que incluyeron 45 ensayos aleatorizados evaluando inmunoglobulina, de los cuales ninguno correspondía a la población de interés.</p> <p>Se procedió a evaluar la evidencia indirecta, proveniente de 25 ensayos controlados aleatorizados de inmunoglobulina versus corticoides en cualquier población de pacientes con púrpura trombocitopénico idiopático (11-35). Es decir, estudios cuya población (no urgencia) o su comparador (corticoides en vez de placebo) no son directamente la pregunta pertinente.<sup>1</sup></p>
<p>Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Los ensayos incluyeron a pacientes con púrpura trombocitopénico idiopático, de todas las edades, (5) mayoritariamente tomando como criterio de inclusión un nivel de plaquetas de menos de 20.000 ×10<sup>6</sup>/L. La presencia de sangrado o la necesidad de cirugía de urgencia no fue criterio de inclusión en ninguno de los ensayos (e incluso algunos ensayos los excluyeron).</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p><b>Intervención</b></p> <p>Los ensayos utilizaron inmunoglobulina endovenosa en distintas dosis (entre 0,4 gramos por kilogramo por día y 1 gramo por kilogramo por día), y por distinto tiempo de duración (1 a 5 días).</p> <p><b>Comparador</b></p> <p>Metilprednisolona 30 mg/kg (9,27,28) durante dos (9) o 3 días consecutivos (27,28) o prednisona oral 4 mg/kg por 21 días (10,21).</p> <p>Ninguno de los ensayos utilizó placebo.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces se midieron</p>	<p>El desenlace en todos los ensayos fue el nivel de plaquetas alcanzado, la proporción de pacientes alcanzando un determinado nivel de plaquetas (más frecuente: 20.000 ×10<sup>6</sup>/L), o la velocidad en que este nivel era alcanzado. Los efectos adversos fueron pobremente reportados, y de manera muy heterogénea.</p>
<p>Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados</p>	<p>Ninguno de los ensayos fue financiado por la industria farmacéutica.</p>

<sup>1</sup> Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión: <http://www.epistemonikos.org/matrixes/57af07aadbaca725eda9ce6>

**Resumen de resultados**

Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de inmunoglobulina en comparación a corticoides en pacientes con púrpura trombocitopénico idiopático en general.

<b>Pacientes</b>	Pacientes con púrpura trombocitopénico idiopático en general (Estimación indirecta de pacientes en crisis de púrpura trombocitopénico idiopático con sangrado, con riesgo vital o que necesiten una cirugía de urgencia)			
<b>Intervención</b>	Inmunoglobulina			
<b>Comparación</b>	corticoides (estimado indirecta del comparador original: Placebo)			
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
<b>Sangrado o mortalidad</b>	-- (5 ensayos/ 289 pacientes) (9,10,21,27,28)	Los ensayos no reportaron mortalidad ni sangrado, pero un indicador sustituto de este efecto puede ser la proporción de pacientes que alcanzan un nivel de $20,000 \times 10^6/L$ plaquetas a las 24 horas, el cual fue mayor en el grupo que recibió inmunoglobulina (RR 1,55; IC 95% 1,19 a 2,03).	⊕⊕○○ Baja	La inmunoglobulina podría disminuir el sangrado o la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja
<b>Efectos adversos severos*</b> A las 48 semanas	-- (25 ensayos) (11-35)	Los eventos adversos no fueron reportados de una manera que permita agregar su efecto, pero los distintos estudios consistentemente reportaron una mayor incidencia de efectos adversos con inmunoglobulina. **	⊕⊕⊕⊕ Alta	Inmunoglobulina se asocia a efectos adversos frecuentes.
<p>IC 95%: Intervalo de confianza del 95%                      RR: Riesgo relativo.                      GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.</p> <p>*Cefalea, vómitos, fiebre y calofríos. Menos frecuentemente meningismo, meningitis aséptica y rash.                      ** Información obtenida desde una de las revisiones sistemáticas identificadas (8).</p> <p><sup>1</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia en dos niveles por ser indirecta, ya que proviene de ensayos en que no se está evaluando el tratamiento de urgencia. Además, es indirecta por estimar el efecto sobre el desenlace de interés (mortalidad) a partir de un desenlace sustituto (recuento plaquetario), y por provenir de ensayos que comparan contra corticoides, no contra placebo.</p>				

## Consideraciones adicionales

- **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Esta evidencia se aplica ampliamente a pacientes en crisis de púrpura trombocitopénico idiopático con sangrado con riesgo vital, o que necesiten una cirugía de urgencia. Sin embargo, la evidencia evaluada es indirecta, por lo que debe ser aplicada con cautela.

- **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Si bien desde el punto de vista clínico, los desenlaces más importantes en esta condición son la mortalidad o el sangrado mayor, en general se considera que el recuento plaquetario es un desenlace sustituto que tiene correlación con estos eventos. Aunque existe cierto grado de controversia al respecto, se reconoce que tiene un rol importante cuando no existe información sobre los primeros (34).

- **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

Las conclusiones de este informe coinciden con las de las revisiones sistemáticas identificadas que comparan inmunoglobulina endovenosa contra terapias alternativas (5,8) en cuanto al efecto de inmunoglobulinas sobre el recuento plaquetario, y a la ausencia de información sobre desenlaces de mayor importancia.





## 10.B. SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

### Inmunoglobulina

Tabla 1 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		

<b>hepatobiliares</b>	Hiperbilirrubinemia	Frecuentes
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Trastorno de la piel (incluyendo erupción, prurito, urticaria, erupción maculopapular, eritema, exfoliación de la piel)	Frecuentes
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Mialgia (incluyendo espasmos musculares, rigidez musculoesquelética, dolor musculoesquelético)	Frecuentes
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Proteinuria, creatinina elevada en sangre	Poco frecuentes
	Insuficiencia renal aguda	No conocida
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	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
<b>Exploraciones complementarias</b>	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.	Frecuentes

Tabla revisada de la EMA en el año 2018 (35)

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.

## **12. ANÁLISIS ECONÓMICO**

En esta etapa se evaluó económicamente el tratamiento de inmunoglobulina en pacientes con PTI

### **Resultados y descripción de la evidencia encontrada**

Se encontraron 4 estudios de costo efectividad (36–39), que contenían diferentes comparadores entre ellos; Esplenectomía, Romplstin y Corticoides

Para estimar los QALYs se utilizó mayoritariamente EQ-5D. En los estudios se utilizaron horizontes de tiempo desde 5 años a 70 años, dependiendo si se estudiaba el evento hemorrágico o la mantención del medicamento de forma crónica. De los estudios encontrados, todos muestran que Inmunoglobulina, no sería costo efectiva en los diferentes escenarios, siendo una de las mejores alternativas para PTI, la utilización de corticoides. Es necesario destacar que, si bien los escenarios fueron muchas veces diferentes, y con diferentes variables de sensibilidad, la inmunoglobulina no mostro un menor costo efectividad que el comparador



**Tabla 2 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
<b>Inmunoglobulina</b>											
Hollenberg, J P 1988 (36)	Estados unidos, dólar	Niños de 10 años con PTI crónica	Esplenectomía vs IVGG	Prestadores de salud	70 años	IVGG: \$20.964 dólares, costo de las intervenciones Esplenectomía: \$16.913 dólares, costo de la intervención.	IVGG: \$21.254 Esplenectomía: 17.278, en este caso se vio el costo incremental de la prestación sin la valoración de efectividad o calidad de vida	Se comenta que muchos parámetros eran importantes, resaltando la posibilidad de sepsis post-esplenectomía, modificando esto podía modificar las conclusiones	No se menciona financiamiento por terceros	No se muestra umbral de calculo	IVGG sería la estrategia dominante en los pacientes más jóvenes, mejorando la sobrevivida y siendo más barata
Pettigrew, 2013 (38)	Canadá, dólar canadiense	Pacientes de todas edades, acorde a una muestra cohorte, tanto de pacientes crónicos como recién tratados	IVlg vs Romiplostim	Perspectiva social	1 año	Romiplostim: \$48.024 vs IVlg \$98.868	Romiplostim \$48.710 QALY vs IVlg \$102.320 QALY	El análisis de sensibilidad, mostro que dependía demasiado de la dosificación y utilización de IVlg, para ver si era costo efectivo	El estudio fue financiado por Amgen Canadá,	No se muestra umbral, debido a que es un impacto presupuestario	Romiplostim sería más costo efectivo que IVlg

Feng Xie, 2009 (37)	Canadá, dólar canadiense	Adultos de 35 años, con PTI persistente	Terapia de corticoides (prednisona oral) vs IVIg	Sistema público canadiense	Se mostraron diferentes horizontes de tiempo, de 5, 10, 20 y 40 años	Costo anual con prednisona: 9.947, costo anual IVIg 18.027	IVIg: 1.130.000 QALY	El análisis probabilístico mostros que IVIg nunca era costo efectivo en ningún escenario.	Estudio financiado por la CADTH	WTP en dos escenarios \$40.000 y \$100.000	Se mostro que IVIg nunca se costó efectivo contra la prednisona oral, en pacientes adultos con ITP crónica
Rosarin Sruamsiri, 2014 (39)	Tailandia, dólar estado unidense, año 2012	Pacientes pediátricos con ITP y alta probabilidad de sangrado	Tratamiento estándar (transfusión plaquetaria y corticoides) vs inmunoglobulina más tratamiento estándar	Perspectiva social	Vida completa del individuo	Costo anual IVIg + tratamiento estándar \$8.199, tratamiento anual estándar: \$6.868	ICER de IVIg + tratamiento estándar: \$3.172,11 por QALY	El análisis de sensibilidad, mostro que el factor más importante es la probabilidad de respuesta a corticoesteroides	No se declara ningún tipo de financiamiento	El WTP de Tailandia es de \$3.861	El adicionar IVIg al tratamiento estándar para PTI, mostro ser más costo efectivo en la mayoría de los casos, sin embargo, los resultados fueron muy sensibles a posibles cambios, tanto de efectividad como costos

IVGG: Inmunoglobulina intravenosa IVIg: inmunoglobulina CADTH: The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health WTP: disposición a pagar PTI: Purpura trombocitopenica ideopatica.

## **Recomendaciones de otras agencias**

Las recomendaciones encontradas en otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias son:

### **Inmunoglobulina**

Inglaterra, NICE: Se recomienda inmunoglobulina para PTI, pensando en los pacientes que la necesitan por sangrado, debido a sintomatología, o pacientes incidentes que necesitan compensar la patología inicial.

Canadá, CADTH: Se encuentra la utilización de inmunoglobulina para enfermedades autoinmunes del sistema sanguíneo, sin embargo, no se realiza una recomendación específica para PTI

Australia, PBAC: no se encontraron recomendaciones.

Brasil, ANVISA: no se encontraron recomendaciones.

Uruguay, FNR: no se encontraron recomendaciones.

Colombia, IETS: no se encontraron recomendaciones.

### **Acuerdos de riesgo compartido**

Buscando en las mismas agencias internacionales mencionadas en la sección anterior, no se encontraron acuerdos de riesgo compartido, y tampoco se realizaron ofertas por parte de la industria.

## **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 México, Colombia y Brasil, 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 3 Precio Máximo Industrial de los tratamientos evaluados en pesos chilenos**

Tratamiento	Mercado Público	Precio de referencia internacional	Cotizaciones	Precio Máximo Industrial
Inmunoglobulina 10g	\$320.200	\$ 448.950	\$342.422	\$320.200

### Costo por paciente

#### Inmunoglobulina

Se considero la posología recomendada por la EMA, la cual consiste en 0,8-1 g/kg administrados el día uno; esta dosis puede repetirse una vez durante los 3 días siguientes, con un máximo de 3,5 días de utilización. Se estima que un paciente recibirá esta dosis al momento de presentar la PTI, esto considerando la dosis de inicio más una dosis de mantención por 3,5 días, al tener PTI de forma crónica y realice alguna intervención de alto riesgo, o tenga alguna complicación. El precio promedio de ventas en IMS entre Julio y diciembre de 2017, fue de \$274.817 (IVA incluido) por frasco de Hizentral® 4G, entregando un costo anual de \$7.370.589 por paciente

### Impacto presupuestario

Considerando la población del país según la estimación del último censo (17.373.831) y la incidencia anual de la PTI , 2 x 100.000 (40) se estima la población inicial en aproximadamente 351 pacientes. A estos, se le suman aquellos pacientes con PTI crónica que pudieran tener manifestaciones clínicas importantes, calculó estimado en un 3% de la población incidente (41). Con esto se obtuvo un total de 382 pacientes que necesitarían tratamiento el año 2019.

Finalmente, para efectos de la estimación de atenciones totales que pudieran requerir estos beneficiarios potenciales, se obtuvo la información de atenciones de PTI mediante GRD a nivel nacional, entregada por la Subsecretaría de Redes Asistenciales. Según este registro cual se obtuvo un total de 458 atenciones que requirieron una atención de urgencia u hospitalización durante el año 2017. A este número se le sumaron 93 atenciones correspondientes al sistema ISAPREs, asumiendo que existe una distribución de la atención similar a la distribución observada en ambos sistemas de salud (FONASA 83%, ISAPREs 17%) (42). Entregando un total de 551 atenciones de forma anual. Así, se consideraron todos los pacientes con diagnóstico de PTI que requirieron internación por urgencia como el número de pacientes que podrían necesitar tratamiento con inmunoglobulina en forma anual.

De acuerdo a la duración de los tratamientos acorde a la evidencia y la recomendaciones de la EMA (3,4,41,43), se consideró una dosis de 0,9g/Kg de inmunoglobulina en un pacientes de 72 kilos por 1,5 días, y una dosis de mantención por 3,5 días promedio, en un paciente adulto de 72kg de peso y una dosis de 0,4g/Kg.

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento poblacional del 1.06% de acuerdo a los resultados del censo del 2017 y un aumento del 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile.

**Tabla 4 Ofertas recibidas por parte de laboratorios**

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

No se contempló que exista un diagnóstico que signifique una barrera de entrada a alguno de estos tratamientos, por lo que no se consideró en la estimación del impacto presupuestario. Con esto, la proyección presupuestaria de estos tratamientos es la siguiente:

**Tabla 5 Proyección presupuestaria**

	2019	2020	2021	2022	2023
Inmunoglobulina	\$2.101	\$2.164	\$2.229	\$2.296	\$2.365

Millones de pesos chilenos



### **13. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES**

**Nombre Patología:** Púrpura trombocitopenia autoinmune/idiopática

**Garantía:** Inmunoglobulina

**Tipo Garantía:** Tratamiento

**Vía de administración:** Endovenoso

**Especificación:**

- Inmunoglobulina para el tratamiento de urgencia en pacientes con púrpura trombocitopenia autoinmune/idiopática.
- Pacientes con alto riesgo de hemorragia previo a intervención quirúrgica para corrección plaquetaria.

**Efectos adversos:** Cefaleas, fiebre

**Potencial Población Objetivo:** 382 pacientes

**Especialidades requeridas:** Hematólogo,

**Equipo Profesional de Apoyo:** Enfermera, químico farmacéutico.

**Exámenes Asociados:** Hemograma, Mielograma.

**Otros Requerimientos:** cama crítica, bomba de infusión, refrigeradores para almacenamiento del fármaco

**Brechas:** oferta hematólogo, refrigeradores para almacenamiento.

**Estrategia para abordar esta brecha:** si bien existe brecha de especialista estos casos hoy se atienden en la red con pediatra de no haber el recurso hematólogo.

**Red Potencial de Atención:** Establecimientos de Alta Complejidad que cuenten con profesional Hematólogo.

## POTENCIAL RED PÚBLICA

SERVICIO DE SALUD	ESTABLECIMIENTO DE ALTA COMPLEJIDAD
Servicio de Salud Arica	Hospital Dr. Juan Noé Crevanni (Arica)
Servicio de Salud Iquique	Hospital Dr. Ernesto Torres Galdames (Iquique)
Servicio de Salud Antofagasta	Hospital Dr. Leonardo Guzmán (Antofagasta)
Servicio de Salud Coquimbo	Hospital San Juan de Dios (La Serena)
	Hospital San Pablo de Coquimbo
Servicio de Salud Valparaíso San Antonio	Hospital Carlos Van Buren (Valparaíso)
Servicio de Salud Viña del Mar Quillota	Hospital Dr. Gustavo Fricke (Viña del Mar)
	Hospital San Martín (Quillota)
Servicio de Salud Del Libertador B. O'Higgins	Hospital Regional de Rancagua
Servicio de Salud Del Maule	Hospital Dr. César Garavagno Burotto (Talca)
Servicio de Salud Ñuble	Hospital Clínico Herminda Martín (Chillán)
Servicio de Salud Biobío	Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz (Los Ángeles)
Servicio de Salud Concepción	Hospital Clínico Dr. Guillermo Grant Benavente (Concepción)
Servicio de Salud Talcahuano	Hospital Las Higueras (Talcahuano)
Servicio de Salud Araucanía Sur	Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena (Temuco)
Servicio de Salud Valdivia	Hospital Clínico Regional (Valdivia)
Servicio de Salud Osorno	Hospital Base San José de Osorno
Servicio de Salud Del Reloncaví	Hospital de Puerto Montt
Servicio de Salud Magallanes	Hospital Dr. Lautaro Navarro Avaria (Punta Arenas)
Servicio de Salud Metropolitano Central	Hospital Clínico San Borja-Arriarán (Santiago, Santiago)
Servicio de Salud Metropolitano Norte	Complejo Hospitalario San José (Santiago, Independencia)
	Hospital de Niños Dr. Roberto del Río (Santiago, Independencia)
Servicio de Salud Metropolitano Sur	Hospital Barros Luco Trudeau (Santiago, San Miguel)
	Hospital Dr. Exequiel González Cortés (Santiago, San Miguel)
Servicio de Salud Metropolitano Oriente	Hospital Del Salvador (Santiago, Providencia)
Servicio de Salud Metropolitano Occidente	Hospital San Juan de Dios
Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente	Complejo Hospitalario Dr. Sótero del Río (Santiago, Puente Alto)
	Hospital Padre Alberto Hurtado (San Ramón)
	Hospital Clínico Metropolitano La Florida

**POTENCIAL RED PRIVADA:**

SEREMI	Nombre Establecimiento
SEREMI RM	Clínica Santa María
SEREMI RM	Clínica INDISA
SEREMI RM	Hospital Clínico Universidad Católica
SEREMI RM	Clínica Las Condes

**Conclusión: Recomendación Alta**

Si bien existe brecha de especialista, es una patología que actualmente se trata en la Red, en urgencias y hospitales de alta complejidad, el financiamiento del fármaco aseguraría el tratamiento oportuno.



## 14. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

### Repercusiones éticas

Respecto de la presencia de conflictos de interés, solo uno de los estudios de costo efectividad se encontraba financiado por la industria, es necesario mencionar que este fue el único estudio que mostró el tratamiento con inmunoglobulina, como una opción costo efectiva para la PTI. Por otra parte, no se encontró otro tipo de consideraciones en los estudios analizados.

### Repercusiones sociales

Las personas que cursan púrpura trombocitopénica idiopática requieren tratamiento estándar de forma crónica. El uso de inmunoglobulina en forma aguda podría ayudar en el aumento de plaquetas circulantes en sangre en casos de urgencias o requerimiento de cirugía. Este aumento en el número de plaquetas es un buen desenlace sustituto de sangrado mayor y pudiera relacionarse a mortalidad. En este contexto, si bien no se reportan desenlaces de funcionalidad relacionada al uso de inmunoglobulina o que pudieran demostrar impacto en la dinámica familiar, social o de reincorporación laboral, pudiera inferirse que una menor mortalidad sí pudiera tener un impacto relevante en este sentido.

### 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, pero ninguno de ellos relacionado a PTI.
Artículo 12 del reglamento.	<b>Sujeción a la normativa aplicable.</b> Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	<b>Viabilidad de la Oferta.</b> La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	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.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí.

## **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, 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. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol* [Internet]. 2010 Mar [cited 2017 Feb 27];85(3):174–80. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.21616>
2. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* [Internet]. 2003;120(4):574–96. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2141.2003.04131.x%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12588344>
3. Bolton-Maggs P. The management of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Paediatr* [Internet]. 2002;12(4):298–303. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L35118711%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1054/cupe.2002.0302%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=09575839&id=doi:10.1054/cupe.2002.0302&atitle=The+management+of+immune+throm>
4. Neunert C, Lim W, Crowther M. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. ... [Internet]. 2011;117(16):4190–207. Available from: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/117/16/4190.short>
5. Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, Blanchette VS, Macarthur C. Corticosteroids Versus Intravenous Immune Globulin for the Treatment of Acute Immune Thrombocytopenic Purpura in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pediatr*. 2005 Oct;147(4):521–7.
6. Qin Y-H, Zhou T-B, Su L-N, Lei F-Y, Zhao Y-J, Huang W-F. The efficacy of different dose intravenous immunoglobulin in treating acute idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010 Oct;1.
7. Li Z, Yilidaer A, Zhang ZG HY. Effectiveness and safety of middle and low-dose gamma globulin for severe idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Hematology*. 2014;14(3):312–9.
8. Supporting Informed Decisions Polyclonal Intravenous Immunoglobulin in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura: Clinical Systematic Review.
9. Rosthøj S, Nielsen S, Pedersen FK. Randomized trial comparing intravenous immunoglobulin with methylprednisolone pulse therapy in acute idiopathic thrombocytopenic purpura. Danish I.T.P. Study Group. *Acta Paediatr*. 1996 Aug;85(8):910–5.
10. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M, McMillan J, Wang E, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* (London, England). 1994 Sep;344(8924):703–7.
11. Fujisawa K, Iyori H, Ohkawa H, Konishi S, Bessho F, Shirahata A, et al. A prospective, randomized trial of conventional, dose-accelerated corticosteroids and intravenous immunoglobulin in children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 2000 Oct;72(3):376–83.
12. Benesch M, Kerbl R, Lackner H, Berghold A, Schwinger W, Triebel-Roth K, et al. Low-dose versus high-dose immunoglobulin for primary treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: results of a prospective, randomized single-center trial. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003 Oct;25(10):797–800.
13. Godeau B, Caulier MT, Decuyper L, Rose C, Schaeffer A, Bierling P. Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a

- randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. *Br J Haematol.* 1999 Dec;107(4):716–9.
14. Burdach SEG, Evers KG, Geursen RG. Treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood with intravenous immunoglobulin G: Comparative efficacy of 7S and 5S preparations. *J Pediatr.* 1986 Nov;109(5):770–5.
  15. Hedlund-Treutiger I, Henter J-I, Elinder G. Randomized study of IVIg and high-dose dexamethasone therapy for children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003 Feb;25(2):139–44.
  16. Godeau B, Lesage S, Divine M, Wirquin V, Farcet JP, Bierling P. Treatment of adult chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin. *Blood.* 1993 Sep;82(5):1415–21.
  17. Wolf HH, Davies S V, Borte M, Caulier MT, Williams PE, Bernuth H V, et al. Efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of a nanofiltered intravenous immunoglobulin: studies in patients with immune thrombocytopenic purpura and primary immunodeficiencies. *Vox Sang.* 2003 Jan;84(1):45–53.
  18. Warriar I, Bussel JB, Valdez L, Barbosa J, Beardsley DS. Safety and efficacy of low-dose intravenous immune globulin (IVIg) treatment for infants and children with immune thrombocytopenic purpura. Low-Dose IVIG Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol.* 19(3):197–201.
  19. Tarantino MD, Young G, Bertolone SJ, Kalinyak KA, Shafer FE, Kulkarni R, et al. Single dose of anti-D immune globulin at 75µg/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr.* 2006 Apr;148(4):489–94.
  20. Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrère F, Zini J-M, Bassompierre F, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2002 Jan;359(9300):23–9.
  21. Blanchette VS, Luke B, Andrew M, Sommerville-Nielsen S, Barnard D, de Veber B, et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.* 1993 Dec;123(6):989–95.
  22. Colovic M, Dimitrijevic M, Sonnenburg C, Suvajdzic N, Donfrid M, Bogdanovic A. Clinical efficacy and safety of a novel intravenous immunoglobulin preparation in adult chronic ITP. *Hematol J Off J Eur Haematol Assoc.* 2003;4(5):358–62.
  23. Bussel JB, Eldor A, Kelton JG, Varon D, Brenner B, Gillis S, et al. IGIV-C, a novel intravenous immunoglobulin: evaluation of safety, efficacy, mechanisms of action, and impact on quality of life. *Thromb Haemost.* 2004 Feb;91(4):771–8.
  24. Borte M, Davies SV, Touraine J-L, Farber C-M, Lipsic T, Adams C, et al. Clinical Properties of a Novel Liquid Intravenous Immunoglobulin: Studies in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura and Primary Immunodeficiencies. *Transfus Med Hemotherapy.* 2004;31(3):126–34.
  25. El Alfy MS, Khalifa AS, Khalifa AS. Prospective evaluation of high-cost management of severe chronic ITP in children and adolescents <16 years. *Pediatr Blood Cancer.* 2006 Oct;47(S5):731–3.
  26. Jacobs P, Wood L, Novitzky N. Intravenous gammaglobulin has no advantages over oral corticosteroids as primary therapy for adults with immune thrombocytopenia: a prospective randomized clinical trial. *Am J Med.* 1994 Jul;97(1):55–9.
  27. Ancona KG, Parker RI, Atlas MP, Prakash D. Randomized trial of high-dose



- methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for the treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002 Oct;24(7):540–4.
28. Duru F, Fisgin T, Yarali N, Kara A. CLINICAL COURSE OF CHILDREN WITH IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA TREATED WITH INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN G OR MEGADOSE METHYLPREDNISOLONE OR OBSERVED WITHOUT THERAPY. *Pediatr Hematol Oncol*. 2002 Jan;19(4):219–25.
  29. Albayrak D, İşlek I, Kalaycı AG, Gürses N. Acute immune thrombocytopenic purpura: a comparative study of very high oral doses of methylprednisolone and intravenously administered immune globulin. *J Pediatr*. 1994 Dec;125(6 Pt 1):1004–7.
  30. Khalifa AS, Tolba KA, El-Alfy MS, Gadallah M, Ibrahim FH. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Egyptian Children. *Acta Haematol*. 1993;90(3):125–9.
  31. Ozsoylu S, Sayli TR, Oztürk G. Oral megadose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol*. 10(4):317–21.
  32. Imbach P, Wagner HP, Berchtold W, Gaedicke G, Hirt A, Joller P, et al. Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet (London, England)*. 1985 Aug;2(8453):464–8.
  33. Erduran E, Aslan Y, Gedik Y, Orhan F. A randomized and comparative study of intravenous immunoglobulin and mega dose methylprednisolone treatments in children with acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Turk J Pediatr*. 45(4):295–300.
  34. Arnold DM, Lim W. The use and abuse of surrogate endpoints in clinical research in transfusion medicine. *Transfusion*. 2008 Aug;48(8):1547–9.
  35. 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](http://ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf)
  36. Hollenberg JP, Subak LL, Ferry Jr. JJ, Bussel JB, Ferry JJ. Cost-effectiveness of splenectomy versus intravenous gamma globulin in treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *J Pediatr* [Internet]. 1988;112(4):530–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2450983><http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L18117621><http://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=00223476&id=doi:&atitle=Cost-effectiveness+of+splenectomy+versus+intraveno>
  37. Xie F, Blackhouse G, Assasi N, Campbell K, Levin M, Bowen J, et al. Results of a model analysis to estimate cost utility and value of information for intravenous immunoglobulin in canadian adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Clin Ther* [Internet]. 2009;31(5):1082–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.05.006>
  38. Pettigrew M, Garces K, Deuson R, Kassis J, Laroche V. Comparative net cost impact of the utilization of romiplostim and intravenous immunoglobulin for the treatment of patients with immune thrombocytopenia in Québec, Canada. *J Med Econ*. 2013;16(2):318–26.
  39. Sruamsiri R, Dilokthornsakul P, Pratoomsoot C, Chaiyakunapruk N. A cost-effectiveness study of intravenous immunoglobulin in childhood idiopathic thrombocytopenia purpura patients with life-threatening bleeding. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(8):801–13.
  40. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol* [Internet]. 2009 Aug [cited 2017 Feb 27];83(2):83–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0609.2009.01247.x>

41. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386–93.
42. Becerril-Montekio V, de Dios Reyes J, Manuel A. Sistema de salud de Chile. *Salud Publica Mex*. 2011;53(SUPPL. 2).
43. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO [Internet]. [cited 2018 Aug 21]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000741/WC500047710.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf)

