

# 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 Nº 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Inmunodeficiencia Primaria. Santiago, MINSAL 2017.

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

Fecha 1ª Edición: 2017



## ÍNDICE

1. SOLICITUD.....	4
2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA .....	4
3. TECNOLOGÍA SANITARIA ANALIZADA.....	4
4. RESUMEN EJECUTIVO .....	5
Eficacia de los tratamientos .....	5
Análisis Económico.....	5
Implementación y efectos en las redes asistenciales .....	6
5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD .....	6
Diagnóstico e identificación de subgrupos .....	7
6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	8
Inmunoglobulina .....	8
Alternativas farmacológicas .....	8
Cirugía .....	8
7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS .....	9
Inmunoglobulina subcutánea .....	9
8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO .....	10
Pertinencia de la indicación .....	10
Seguridad .....	10
Umbral .....	10
Disponibilidad del Fondo .....	10
9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS .....	11
Resultados de la búsqueda de evidencia .....	11
Resumen de resultados.....	12
Consideraciones adicionales .....	14
10. ANÁLISIS ECONÓMICO .....	15
11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES .....	15
12. REPERCUSIONES ÉTICAS JURÍDICAS Y SOCIALES.....	15
13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN .....	15
14. CONCLUSIÓN .....	15
REFERENCIAS .....	16
ANEXO SEGURIDAD .....	20

## **INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA**

### **1. SOLICITUD**

Inmunoglobulina humana para el tratamiento de Inmunodeficiencia común variable y Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X.

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

Inmunodeficiencia común variable y Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X.

### **3. TECNOLOGÍA SANITARIA ANALIZADA**

Inmunoglobulina Humana subcutánea.



#### **4. RESUMEN EJECUTIVO**

Las inmunodeficiencias primarias conforman un grupo de distintas patologías, que comprometen la inmunidad humoral o celular, resultando en un aumento de la susceptibilidad a infecciones. En general, no existe una terapia curativa, no obstante se administra tratamiento antibiótico profiláctico, y el uso de inmunoglobulinas. Dentro de los 7 grandes grupos de inmunodeficiencias, son de particular importancia los pacientes diagnosticados con inmunodeficiencia común variable (ICV) y con agammaglobulinemia autosómica recesiva o ligada al cromosoma X (ALX), por ser las patologías más prevalentes dentro de este grupo.

##### **Eficacia de los tratamientos**

No se encontró evidencia sobre la eficacia de la Inmunoglobulina humana (IgG) en pacientes con ICV o ALX, en comparación a placebo u otro tratamiento. Sin embargo, se utilizaron 3 revisiones sistemáticas, las cuales incluyeron evidencia de 6 estudios de cohorte, comparando el uso de IgG subcutánea (IGSC) contra su uso intravenoso (IGIV) en niños y adultos con ICV y ALX.

Los resultados de estos estudios muestran que es incierto si la IGSC produzca un cambio en la IgG en suero inferior y en la tasa de infecciones severas, en comparación a la IGIV, en niños y adultos con ICV y ALX. Esto debido a que la certeza en la evidencia es muy baja.

Además, no se encontró evidencia que comparara IGIV con IGSC en el uso de antibióticos y la hospitalización, en pacientes con ICV y ALX, mientras que tampoco se encontró evidencia en la tasa de infecciones severas en pacientes con ICV.

No se encontraron Ensayos Controlados Aleatorizados (ECAs) que evaluaran la eficacia de la IgG (ni su forma de administración) en población con ICV o ALX.

##### **Análisis Económico**

No se realiza.

### Implementación y efectos en las redes asistenciales

No se realiza.

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable / No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Inmunodeficiencia Primaria	Inmunoglobulina humana subcutánea	Si	No favorable	Eficacia	Muy baja certeza en la evidencia

## 5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Las inmunodeficiencias primarias conforman un grupo de cerca de 250 patologías distintas, 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).

Se identifican 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.

### **Diagnóstico e identificación de subgrupos**

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 combinada severa, Agammaglobulinemia autosómica recesiva o ligada al cromosoma X (ALX) e Inmunodeficiencia común variable (ICV), ya que éstas serían las patologías más prevalentes dentro de este grupo de condiciones.

## **6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES**

No existe una terapia curativa para ICV (2–4) y ALX (3,5,6). Sin embargo, existen alternativas para controlar la enfermedad y tratar algunos síntomas.

### **Inmunoglobulina**

El uso de inmunoglobulina humana (IgG) puede alcanzar un 60% de los diagnosticados con algún tipo de inmunodeficiencia primaria. En particular, éste es el principal tratamiento que se administra en pacientes con ICV y ALX (2–4,6–9).

### **Alternativas farmacológicas**

Para la prevención de infecciones en pacientes con ICV y ALX, algunas guías y lineamientos han recomendado el uso de profilaxis de antibióticos (2–6,9). Además, se ha mencionado el uso de corticoides para complicaciones respiratorias y linfoproliferativas (9).

### **Cirugía**

En algunas complicaciones relacionadas a sinusitis crónica, la cirugía endoscópica ha sido mencionada como alternativa (9).



## 7. 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 ICV y ALX. Se describen de esta forma la IgG de uso intravenoso (IGIV) y subcutáneo (IGSC).

### **Inmunoglobulina subcutánea**

#### Registro e Indicación

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

#### Presentaciones

Solución inyectable 165 mg/mL, 200 mg/mL

#### Laboratorio

Gammanorm de Bagó

Hizentra de CSL Behring

#### 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.

La misma posología se aplica en niños y adultos.

## 8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

### **Pertinencia de la indicación**

La **IgG subcutánea cumple con este criterio**, dado que está registrada e indicada para pacientes con inmunodeficiencia primaria del tipo ICV y ALX.

### **Seguridad**

La **IgG subcutánea cumple el criterio**, ya que no presenta alguna alerta sanitaria registrada. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia han sido dolor en el pecho, eritema, aumento y disminución de la presión arterial, malestar, disnea, náuseas, vómitos, pirexia, dolor de espalda, cefalea y escalofríos. Sin embargo, el ISP indica que Health Canada informó acerca de la asociación de hemólisis tras la administración de este medicamento, mientras que también se han reportado eventos tromboembólicos asociados a su uso.

Los anexos a este informe describen las consideraciones de seguridad de los tratamientos evaluados, enunciadas por la *European Medicines Agency* (EMA).

### **Umbral**

La **IgG subcutánea cumple con este criterio**, ya que supera el umbral de alto costo. Con un costo anual por paciente de \$6.076.560.

### **Disponibilidad del Fondo**

Para efectos del cálculo de este criterio de ingreso, la disponibilidad del fondo se estimó al alza con un fondo disponible calculado de \$13.000 MM de pesos, con el fin de evitar declarar como no evaluables intervenciones en las que posteriormente pudiera constatar un impacto presupuestario inferior a lo disponible. Lo anterior, en espera de la holgura presupuestaria informada por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda.

La **IgG subcutánea cumple con este criterio** ya que no sobrepasa la disponibilidad del fondo.

## 9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

Se evaluó la eficacia de IGIV e IGSC en pacientes con ICV o ALX.

### Resultados de la búsqueda de evidencia

Los resultados de la recopilación de la evidencia son presentados para la tecnología evaluada. Se buscó evidencia que analizara el uso de IgG para el tratamiento de ICV y ALX. No obstante, no se encontró evidencia (de revisiones sistemáticas ni Ensayos Controlados Aleatorizados (ECAs)) que respondiera a esta pregunta.

De esta forma, se realizó una búsqueda de estudios que compararan la vía de administración de la IgG para pacientes con ICV y ALX. La información presentada en esta sección fue extraída de **3 revisiones sistemáticas** publicadas entre los años 2012 a 2016, que compararon el tratamiento de ICV y ALX con IGSC, en comparación a IGIV. Además, se encontró evidencia de inmunodeficiencias primarias distintas a ICV y ALX, las cuales no fueron incluidas en este resumen. A continuación, en la tabla 1, se muestra un resumen con la evidencia encontrada.

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada**

Cuál es la evidencia. (Véase matriz de evidencia en Epistemonikos en Figura 1)	No se encontró evidencia que comparara la eficacia de IgG contra placebo u otro comparador.  Se extrajeron los datos de 3 revisiones sistemáticas (10–12), las cuales incluyeron evidencia de 6 estudios observacionales (cohorte prospectivos y retrospectivos), publicados en 6 referencias (13–18). Esta evidencia compara el uso de IgG subcutánea (IGSC) contra su uso intravenoso (IGIV).
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	Los estudios incluyeron niños y adultos con ICV y ALX.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	La intervención incluida en los estudios fue IGSC.  Se consideró como comparador IGIV.
Qué tipo de desenlaces se midieron	Los estudios midieron desenlaces relevantes para la evaluación de la enfermedad: Infecciones serias, días con fiebre, días con antibióticos, niveles de IgG, calidad de vida, días hábiles perdidos, días, y tasa de hospitalización.
Financiamiento de los estudios	Todos los estudios incluidos fueron financiados por Behring International (13–18).

ALX: Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X; ICV: Inmunodeficiencia Común Variable; IgG: Inmunoglobulina; IGIV: IgG intravenosa; IGSC: IgG subcutánea.

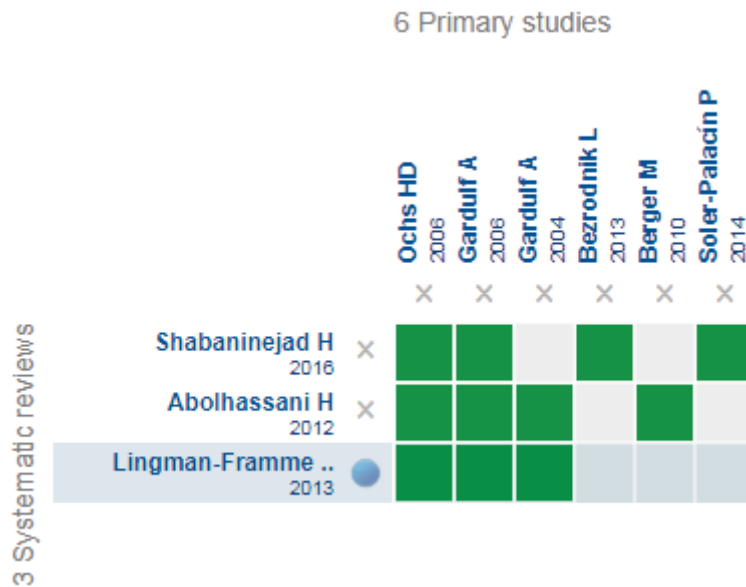
**Resumen de resultados**

No se encontró evidencia sobre la efectividad de IgG en comparación a placebo u otro tratamiento, en pacientes con ICV o ALX.

A continuación, se presentan en las tablas 2 y 3 el resumen de la evidencia sobre la efectividad de la IGSC para el tratamiento de pacientes con ICV y ALX, respectivamente, en comparación a IGIV, evaluando la certeza en la evidencia de acuerdo a la metodología GRADE.

No se encontró evidencia sobre el efecto de la IGSC, en comparación a IGIV, sobre el uso de antibióticos y la hospitalización. Además, tampoco se encontró evidencia de la IGSC, en comparación a la IGIV, en pacientes con ICV, medido como el número de infecciones graves en este tipo de pacientes.

**Figura 1. Matriz de Evidencia de Epistemonikos**



**Tabla 2. Resumen de evidencia para Inmunoglobulina subcutánea vs intravenosa en pacientes con Inmunodeficiencia Común Variable (ICV).**

Resultado	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Inmunoglobulina intravenosa	Inmunoglobulina subcutánea	Diferencia		
IgG en suero inferior (g/L) Niños	NA Nº de participantes : 30 (1 estudio observacional)	La media IgG en suero inferior es <b>7.8 g/L</b>	La media IgG en suero inferior es <b>9.2 g/L</b>	<b>MD 1.4 más alto.</b> (0.15 menor a 2.95 más alto.)	⊕○○○○ MUY BAJA <sup>a</sup>	Es incierto si la inmunoglobulina subcutánea produzca un cambio en la IgG en suero inferior, en comparación a la inmunoglobulina intravenosa, en niños y adultos con ICV. La certeza en la evidencia es muy baja.
IgG en suero inferior (g/L) Adultos	NA Nº de participantes : 156 (2 estudios observacionales)	La media IgG en suero inferior es <b>entre 8.6 y 8.7 g/L</b>	La media IgG en suero inferior es <b>entre 8.9 y 10.9 g/L</b>	<b>MD 1.2 más alto.</b> (0.57 menor a 2.96 más alto.)	⊕○○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	
IgG en suero inferior (g/L) Niños y adultos	NA Nº de participantes : 74 (1 estudio observacional)	La media IgG en suero inferior es <b>7.9 g/L</b>	La media IgG en suero inferior es <b>8.3 g/L</b>	<b>MD 0.4 más alto.</b> (1.04 menor a 1.84 más alto.)	⊕○○○○ MUY BAJA <sup>a</sup>	
<p><b>El riesgo en el grupo de intervención</b> (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el <b>efecto relativo</b> de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).  <b>El riesgo con inmunoglobulina intravenosa</b> está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos  <b>CI:</b> Intervalo de confianza ; <b>MD:</b> Diferencia media; <b>RR:</b> Razón de riesgo <b>NA:</b> No aplica</p>						
<p>a. Tamaño de muestra pequeño (imprecisión)  b. Se observa heterogeneidad en el meta-análisis (inconsistencia)</p>						

**Tabla 3. Resumen de evidencia para Inmunoglobulina subcutánea vs intravenosa en pacientes con Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX).**

Resultado	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios )	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Inmunoglobulina intravenosa	Inmunoglobulina subcutánea	Diferencia		
IgG en suero inferior (g/L) Niños y adultos	NA Nº de participantes : 116 (1 estudio observacional )	La media IgG en suero inferior es <b>7.8 g/L</b>	La media IgG en suero inferior es <b>10.4 g/L</b>	No estimable	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a</sup>	Es incierto si la inmunoglobulina subcutánea produce un cambio en la IgG en suero inferior y una diferencia en el número de infecciones serias, en comparación a la inmunoglobulina intravenosa, en niños y adultos con ALX. La certeza en la evidencia es muy baja.
Infecciones graves Adultos	No estimable Nº de participantes : 26 (1 estudio observacional )	Ningún evento reportado (0%)	Ningún evento reportado (0%)	No estimable	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a</sup>	
Infecciones graves Niños y adultos	No estimable Nº de participantes : 97 (2 estudios observacionales )	Un estudio reporta 0 infecciones serias en 23 pacientes cuando son tratados con inmunoglobulina subcutánea o intravenosa. El segundo estudio reporta 2 infecciones serias en 51 pacientes tratados con inmunoglobulina subcutánea, pero no reporta las infecciones cuando son tratados con intravenosa			⊕○○○ MUY BAJA <sup>a</sup>	
<p><b>El riesgo en el grupo de intervención</b> (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el <b>efecto relativo</b> de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).</p> <p><b>El riesgo con inmunoglobulina intravenosa</b> está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos</p> <p><b>CI:</b> Intervalo de confianza ; <b>MD:</b> Diferencia media; <b>RR:</b> Razón de riesgo <b>NA:</b> No aplica</p>						
a. Tamaño de muestra pequeño (imprecisión)						

### Consideraciones adicionales

Los desenlaces que fueron incluidos en este resumen son aquellos considerados como críticos en la toma de decisión por los autores de esta síntesis. No obstante, se puede contrastar los desenlaces presentados en las tablas de evidencia (tablas 2 y 3), con los reportados por las revisiones, y que son descritos en la tabla 1.

Por último, no se encontraron ECAs reportados en revisiones sistemáticas, que evaluaran la efectividad de la IgG (y su vía de administración) sobre el tratamiento de ICV y ALX. Sin embargo, se debe contemplar que la intervención se trata de una terapia de reemplazo, diseñada para pacientes que carecen de esta IgG.

Dada la baja certeza en la evidencia del uso de inmunoglobulina subcutánea versus inmunoglobulina endovenosa y, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables 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, no se continúa con la evaluación.

## **10. ANÁLISIS ECONÓMICO**

No se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables 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.

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

No se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables 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.

## **12. REPERCUSIONES ÉTICAS JURÍDICAS Y SOCIALES**

No se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables 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.

## **13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN**

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

## **14. CONCLUSIÓN**

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7°y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera no favorable, dado que la evidencia presentada es de certeza muy baja, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo Ministerio.

**REFERENCIAS**

1. 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*. 2015 Nov;35(8):696–726.
2. Engelhardt K, Grimbacher B, Herholz P. Common variable immunodeficiency . Orphanet Encyclopedia. 2010 [cited 2017 Oct 2]. Available from: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=GB&Expert=1572](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=1572)
3. Smith CE, Berglöf A. X-Linked Agammaglobulinemia. *GeneReviews*(®). University of Washington, Seattle; 1993.
4. American Academy of Allergy Asthma & Immunology. Common variable immunodeficiency (CVID) . [cited 2017 Oct 2]. Available from: <http://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/primary-immunodeficiency-disease/common-variable-immunodeficiency>
5. Conley ME. X-linked agammaglobulinemia . 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)
6. American Academy of Allergy Asthma & Immunology. X-linked agammaglobulinemia (XLA) . [cited 2017 Oct 2]. Available from: <http://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/primary-immunodeficiency-disease/x-linked-agammaglobulinemia>
7. Yong PL, Boyle J, Ballou M, Boyle M, Berger M, Bleasing J, et al. Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies: A working group report of and study by the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology. *Clin Immunol*. 2010 May;135(2):255–63.
8. Maarschalk-Ellebroek LJ, Hoepelman IM, Ellebroek PM. Immunoglobulin treatment in primary antibody deficiency. *Int J Antimicrob Agents*. 2011 May;37(5):396–404.



9. 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*. 2013 Jun;9(6):561–74; quiz 575.
10. Shabaninejad H, Asgharzadeh A, Rezaei N, Rezapoor A. A Comparative Study of Intravenous Immunoglobulin and Subcutaneous Immunoglobulin in Adult Patients with Primary Immunodeficiency Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(5):595–602.
11. Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: Systematic review and meta analysis. *J Clin Immunol*. 2012;32(6):1180–92.
12. Lingman-Framme J, Fasth A. Subcutaneous immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: An evidence-based review. *Drugs*. 2013;73(12):1307–19.
13. Soler-Palacín P, Gasó-Gago I, Fernández-Polo A, Martín-Nalda A, Oliveras M, Martínez-Cutillas J, et al. Intravenous and Subcutaneous Immunoglobulin Replacement: A Two-Way Road. Optimizing Healthcare Quality in Patients with Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2014 Nov 5;34(8):1015–7.
14. Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, Costa-Carvalho BT, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Oct;114(4):936–42.
15. Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, Nicolay U, Berger M. Safety and Efficacy of Self-Administered Subcutaneous Immunoglobulin in Patients with Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol*. 2006 May 2;26(3):265–73.
16. Berger M, Murphy E, Riley P, Bergman GE. Improved Quality of Life, Immunoglobulin G Levels, and Infection Rates in Patients with Primary Immunodeficiency Diseases during Self-Treatment with Subcutaneous Immunoglobulin G. *South Med J*. 2010 Sep;103(9):856–63.
17. Bezrodnik L, Gómez Raccio A, Belardinelli G, Regairaz L, Díaz Ballve D, Seminario G, et al. Comparative Study of Subcutaneous Versus Intravenous IgG Replacement Therapy in

- Pediatric Patients with Primary Immunodeficiency Diseases: A Multicenter Study in Argentina. *J Clin Immunol*. 2013 Oct 12;33(7):1216–22.
18. Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, Carvalho BC, et al. Rapid Subcutaneous IgG Replacement Therapy is Effective and Safe in Children and Adults with Primary Immunodeficiencies—A Prospective, Multi-National Study. *J Clin Immunol*. 2006 Mar 26;26(2):177–85.
  19. Liu Z, Albon E, Hyde C, Collaboration WMHTA. The effectiveness and cost effectiveness of immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency and chronic lymphocytic leukaemia: a systematic review and economic evaluation. University of Birmingham, Department of Public Health and Epidemiology; 2005.
  20. 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*. 2010;160(2):240–5.
  21. Högy B, Keinecke H-O, 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.
  22. Simoens S. Pharmacoeconomics of immunoglobulins in primary immunodeficiency. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2009;9(4):375–86.
  23. Martin A, Lavoie L, Goetghebeur M, Schellenberg R. Economic benefits of subcutaneous rapid push versus intravenous immunoglobulin infusion therapy in adult patients with primary immune deficiency. *Transfus Med*. 2013;23(1):55–60.
  24. Sriaroon P, Ballow M. Immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin*. 2015;35(4):713–30.
  25. Kirkpatrick P, Riminton S. Primary immunodeficiency diseases in Australia and New Zealand. *J Clin Immunol*. 2007;27(5):517–24.
  26. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Management and Patient Safety of IVIG Administration: A Review of Clinical Practice Guidelines . Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal. 2011 [cited 2017 Oct 13]. Available from:

[https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/march-2011/L0245\\_IVIG\\_Administration\\_final.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/march-2011/L0245_IVIG_Administration_final.pdf)

27. Department of Health NHS Scotland. Clinical guidelines for immunoglobulin use . 2012 [cited 2017 Oct 13]. Available from: [http://www.piduk.org/static/media/up/Clinical\\_guidelines\\_for\\_lg\\_use\\_scotland\\_march2012.pdf](http://www.piduk.org/static/media/up/Clinical_guidelines_for_lg_use_scotland_march2012.pdf)
28. King A. Las Inmunodeficiencias Primarias.....Patologías aún subdiagnosticadas? . 2008 [cited 2017 Oct 13]. Available from: <http://medicina.udd.cl/centro-medicina-regenerativa/files/2010/08/Las-Inmunodeficiencias-Primarias.pdf>

## ANEXO SEGURIDAD

### Seguridad de Inmunoglobulina Subcutánea (Hizentra)

En ocasiones pueden producirse reacciones adversas como escalofríos, cefalea, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión arterial y lumbalgia moderada.

En casos muy infrecuentes, las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar un descenso súbito de la presión arterial y, en casos aislados, *shock* anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Reacciones locales en los puntos de perfusión: hinchazón, dolor, enrojecimiento, induración, calor local, picor, hematomas y erupción.

#### Tabla de reacciones adversas

Se han observado Reacciones Adversas (RA) en un estudio de fase I con pacientes sanos (n = 28) y en dos estudios de fase III con pacientes con inmunodeficiencia primaria (n = 100) con Hizentra. Las reacciones adversas notificadas en los tres ensayos se resumen y clasifican a continuación según el sistema MedDRA de clases de órganos y sistemas, y frecuencias. La frecuencia por perfusión se ha evaluado utilizando los criterios siguientes: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) y muy poco frecuentes ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).



**Frecuencia de las reacciones adversas (RA) en estudios clínicos con Hizentra**

Sistema de clasificación de órganos ( MedDRA)	Frecuencia de RA (Término preferido de MedDRA, TP)			
	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )
Infecciones e infestaciones				Nasofaringitis
Trastornos del Sistema inmunológico				Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea		Mareos, migrañas, hiperactividad psicomotora, somnolencia
Trastornos cardiacos				Taquicardia
Trastornos vasculares				Hematoma, eritema
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Tos
Trastornos gastrointestinales			Vómitos	Malestar abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal alto, diarrea, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Prurito	Dermatitis de contacto, eritema, erupción, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Artralgia, dolor lumbar, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en el cuello, dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios				Hematuria
Trastornos generales y alteraciones en el punto de administración	Reacciones en el punto de inyección/perfusión		Fatiga, dolor	Dolor en el pecho, sensación de frío, hipotermia, enfermedad de tipo gripal, malestar, pirexia

Exploraciones complementarias				Incremento de la aldolasa, incremento de la creatinina fosfoquinasa en la sangre, incremento de la lactato deshidrogenasa en la sangre, incremento de la presión arterial, incremento de la temperatura corporal, pérdida de peso
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				Contusión

Además de las RA incluidas anteriormente, se han observado las siguientes reacciones adversas durante el uso tras la aprobación de Hizentra:

- Trastornos del sistema inmunitario: reacciones anafilácticas
- Trastornos del sistema nervioso: síndrome de meningitis aséptica (SMA), temblor, ardor
- Trastornos vasculares: tromboembolia
- Trastornos generales y alteraciones en el punto de administración: úlcera en el punto de inyección

La frecuencia de estas reacciones no se conoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### Población pediátrica

Estas mismas reacciones pueden manifestarse en la población pediátrica.

#### Población de edad avanzada

Estas mismas reacciones pueden manifestarse en la población de edad avanzada. Los datos limitados sobre los ensayos clínicos no mostraron diferencias en el perfil de seguridad de los pacientes mayores de 65 años en comparación con los pacientes jóvenes.

La experiencia post-autorización con Hizentra en pacientes mayores de 65 años tiene en general un perfil de seguridad similar al de los pacientes más jóvenes.



## **Seguridad de Inmunoglobulina Intravenosa (Privigen)**

### Resumen del perfil de seguridad

En relación con la administración intravenosa de inmunoglobulina humana, incluyendo Privigen, pueden producirse, en ocasiones, reacciones adversas como escalofríos, cefalea, mareos, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión arterial y lumbalgia moderada,

En casos muy infrecuentes, las inmunoglobulinas humanas normales, incluyendo Privigen, pueden causar un descenso súbito de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Con la inmunoglobulina humana normal, incluyendo Privigen, se han observado casos de meningitis aséptica reversible y casos muy infrecuentes de reacciones cutáneas transitorias.

Se han observado reacciones hemolíticas reversibles, especialmente entre pacientes de los grupos sanguíneos distintos de 0 en el tratamiento inmunomodulatorio. En raras ocasiones se podría desarrollar anemia hemolítica que precise transfusión tras el tratamiento con altas dosis de IGIV, incluyendo Privigen.

Se ha observado un aumento de la concentración sérica de creatinina, insuficiencia renal aguda o ambas.

Muy infrecuentes: Lesión pulmonar aguda producida por transfusión y reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

### Tabla de las reacciones adversas

Se realizaron seis ensayos clínicos con Privigen, los cuales incluyeron pacientes con IDP, PTI y PDIC. En el ensayo pivotal de inmunodeficiencia primaria, 80 pacientes fueron incluidos y tratados con Privigen. De estos, 72 completaron los 12 meses de tratamiento. En el estudio de extensión de inmunodeficiencia primaria, 55 pacientes fueron incluidos y tratados con Privigen. Los dos estudios de PTI se realizaron en 57 cada uno. Los dos estudios PDIC se realizaron con 28 y 207 pacientes, respectivamente.

La mayor parte de las reacciones adversas (RA) observadas en los seis ensayos clínicos fueron de naturaleza leve a moderada.

La tabla siguiente muestra un resumen de las RA observadas en los seis ensayos clínicos, clasificadas de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC), Nivel de Término Preferido (PT) y frecuencia.

Las frecuencias se evaluaron según la siguiente convención: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), Muy raras ( $< 1/10.000$ ). Para las notificaciones de RA espontáneas de postcomercialización, la frecuencia se clasifica como no conocida.

En cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Sistema MedDRA de clasificación de órganos (SOC) y sistemas	Reacción adversa al medicamento	Frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Meningitis aséptica	Poco frecuentes
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Anemia, hemólisis (incluyendo anemia hemolítica), leucopenia	Frecuentes
	Anisocitosis (incluyendo microcitosis), trombocitosis	Poco frecuentes
<b>Trastorno del Sistema inmunológico</b>	Hipersensibilidad	Frecuentes
	Choque anafiláctico	No conocida
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea (incluyendo cefalea sinusal, migraña, molestias craneales, cefalea tensional)	Muy frecuentes
	Mareos (incluyendo vértigo)	Frecuentes
	Somnolencia, temblores	Poco frecuentes
<b>Trastornos cardíacos</b>	Palpitaciones, taquicardia	Poco frecuentes
<b>Trastornos vasculares</b>	Hipertensión, rubefacción (incluyendo acaloramamiento, hiperemia), hipotensión	Frecuentes
	Acontecimientos tromboembólicos, vasculitis (incluyendo trastorno vascular periférico)	Poco frecuentes
	Lesión pulmonar aguda producida por transfusión	No conocida
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Disnea (incluyendo dolor torácico, malestar torácico, respiración dolorosa)	Frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas	Muy frecuentes
	Vómitos, diarrea, dolor abdominal	Frecuentes



<b>Trastornos hepato biliares</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

### Población pediátrica

En estudios clínicos de Privigen con pacientes pediátricos, la frecuencia, naturaleza y gravedad de las reacciones adversas no difirió entre los niños y los adultos.

En informes de poscomercialización se observa que la proporción de los casos de hemólisis para todos los informes de casos que tienen lugar en los niños, es ligeramente superior que en los adultos.