

Inmunoglobulina humana subcutánea al 20% para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – RÁPIDA

Inmunoglobulina humana subcutánea al 20% para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos

Ciudad de Lima / Perú / diciembre de 2018

Inmunoglobulina humana subcutánea al 20% para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 30-2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Dr. Hans Vásquez Soplopucó
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. María Luz Miraval Toledo
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD
PÚBLICA**

*Inmunoglobulina humana subcutánea al 20% para el tratamiento de inmunodeficiencia
primaria de anticuerpos
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 30-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento del Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Inmunoglobulina humana subcutánea al 20% para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 30-2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Autor

Adolfo Aramburu¹

Revisores

Romina Tejada¹

Patricia Caballero¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Inmunoglobulina humana subcutánea al 20% para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2018. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 30-2018.

Para la elaboración del presente informe de ETS-R se siguió el Manual Metodológico para elaborar documentos técnicos de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) rápidas. MAN-CNSP-004 aprobado con RD N° 84-2018-DG-CNSP/INS del 01 de julio de 2018.

Inmunoglobulina humana subcutánea al 20% para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 30-2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	8
I. INTRODUCCIÓN	11
II. OBJETIVO	15
III. MÉTODO	15
IV. RESULTADOS.....	17
V. CONCLUSIONES	20
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES.....	20
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	21
VIII. FINANCIAMIENTO	21
IX. REFERENCIAS.....	21
I. ANEXOS	25

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña.
- Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por una función deficiente o ausente en uno o más componentes del sistema inmunitario. Su prevalencia a nivel global se estima en 1 caso por cada 2 000 recién nacidos vivos. En Perú, se reporta 1 caso por cada 516 mil habitantes. La IDP de anticuerpos constituye el grupo más común. El reemplazo de IgG permite limitar las complicaciones infecciosas y lesiones pulmonares crónicas.
- La inmunoglobulina humana al 20% es una solución de IgG humana indicada para el tratamiento de IDP en mayores de dos años. Su mecanismo de acción podría incluir efectos inmunomoduladores. Cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) desde el año 2010 y de la *European Medicines Agency* (EMA) desde el año 2011. En Perú, cuenta con un registro sanitario vigente (BE01010).
- El objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria (ETS) rápida fue describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de inmunoglobulina humana al 20% subcutánea para el tratamiento de IDP de anticuerpos en población menor de 18 años de edad.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** pacientes menores de 18 años con IDP de anticuerpos; **I:** inmunoglobulina humana subcutánea (SCIg) al 20%; **C:** inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg) al 5% o 10%; **O:** infecciones y mortalidad asociada a infecciones, prevención de complicaciones, sobrevida y eventos adversos.
- Se identificó una guía de práctica clínica (GPC) y una ETS. No se identificaron estudios que comparen la eficacia y seguridad del uso de SCIg al 20%, respecto IgIV al 5% o 10%.
- La GPC recomienda el uso de Ig para todos los trastornos con producción de anticuerpos significativamente afectada, sin especificar preferencia por algún tipo de formulación (intravenosa o subcutánea) o concentración.
- La ETS incluida concluye que el uso de Ig es una terapia efectiva y esencial en personas con inmunodeficiencia primaria con predominio en alteración de anticuerpos. La ETS analizó de manera conjunta el uso de Ig en diferentes formulaciones y concentraciones, sin incluir un sub-análisis que permita valorar específicamente el uso de SCIg al 20%.
- La GPC incluida obtuvo un puntaje de 71,2% en la valoración global de calidad, y de 75% en el dominio de rigor en la elaboración.

Inmunoglobulina humana subcutánea al 20% para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 30-2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña.

a. Cuadro clínico

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por una función deficiente o ausente en uno o más componentes del sistema inmunitario que predispone a una mayor frecuencia y severidad de infecciones, autoinmunidad, inflamación aberrante y malignidad. Su prevalencia a nivel global se estima en 1 caso por cada 2 000 recién nacidos vivos. En Perú, se reporta 1 caso por cada 516 mil habitantes. La IDP de anticuerpos constituye el grupo más común con alrededor del 50% a 60% de casos. El reemplazo de inmunoglobulina G (IgG) mediante su administración intravenosa (IVIg) o subcutánea (SCIg), permite limitar las complicaciones infecciosas y lesiones pulmonares crónicas.

b. Tecnología sanitaria

La inmunoglobulina humana al 20% (Hizentra® 20%) es una solución de IgG humana polivalente para administración subcutánea que suministra un amplio espectro de anticuerpos IgG opsonizantes y neutralizantes, contra una amplia variedad de agentes bacterianos y virales. Su mecanismo de acción podría incluir efectos inmunomoduladores. Se indica para el tratamiento de IDP en adultos y pacientes pediátricos mayores de dos años. Los eventos adversos (EA) más frecuentes (5% o más de sujetos) son reacciones locales (hinchazón, enrojecimiento, calor, dolor, hematoma y picazón en el lugar de la infusión), dolor de cabeza, diarrea, fatiga, dolor de espalda, náuseas, dolor en extremidades, tos, infección del tracto respiratorio superior, erupción cutánea, prurito, vómitos, dolor abdominal superior, migraña, artralgia, dolor, caídas y nasofaringitis. Hizentra® 20% cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) desde el año 2010 y de la *European Medicines Agency* (EMA) desde el año 2011. En Perú, cuenta con un registro sanitario vigente (BE01010).

OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de inmunoglobulina humana al 20% de aplicación sub-cutánea para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos en población menor de 18 años de edad.

Inmunoglobulina humana subcutánea al 20% para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 30-2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

METODOLOGÍA

Se formuló la pregunta PICO por parte de médicos y especialistas de la siguiente manera, **P:** pacientes menores de 18 años con IDP de anticuerpos; **I:** SCIG al 20%; **C:** IVIG al 5% o 10%; **O:** infecciones y mortalidad asociada a infecciones, prevención de complicaciones, sobrevida y eventos adversos. Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (Pubmed), EMBASE (OVID), The Cochrane Library y LILACS. Ésta se complementó con la búsqueda de evidencia en páginas institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la identificación y selección de ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECAs), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA), guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) y evaluaciones económicas (EE) de América Latina. La calidad de la evidencia se valoró usando las siguientes herramientas: la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane para la valoración de la calidad de ECAs, AMSTAR 2 para RS, y AGREE II para valorar el rigor metodológico de las GPC.

RESULTADOS

No se identificaron estudios que comparen la eficacia y seguridad del uso de SCIG al 20%, respecto a IgIV al 5% o 10%. La GPC incluida recomienda el uso de inmunoglobulina para todos los trastornos con producción de anticuerpos significativamente afectada, sin especificar preferencia por algún tipo de formulación (intravenosa o subcutánea) o concentración.

La ETS incluida concluye que el uso de inmunoglobulina es una terapia efectiva y esencial en personas con inmunodeficiencia primaria con predominio en alteración de anticuerpos. En dicho documento se analizó de manera conjunta el uso de inmunoglobulina en diferentes formulaciones y concentraciones, sin incluir un sub-análisis que permita valorar específicamente el uso de SCIG al 20%.

La GPC incluida obtuvo un puntaje de 71,2% en la valoración global de calidad, y de 75% en el dominio de rigor en la elaboración.

CONCLUSIONES

- La evidencia sobre la eficacia y seguridad de la SCIG al 20% se basa en ensayos clínicos no controlados y pacientes tratados previamente con una formulación o concentración distinta de inmunoglobulina. No se hallaron estudios que compraran SCIG al 20% con IVIG al 5% o 10%.

Inmunoglobulina humana subcutánea al 20% para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 30-2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

- Las GPC incluida no especifica preferencia por algún tipo de formulación (intravenosa o subcutánea) o concentración de inmunoglobulina.
- La ETS incluida analizó de manera conjunta el uso de inmunoglobulina en diferentes formulaciones y concentraciones concluyendo que su uso es una terapia efectiva y esencial en personas con inmunodeficiencia primaria con predominio en alteración de anticuerpos.
- La GPC incluida obtuvo un puntaje de 71,2% en la valoración global de calidad, y de 75% en el dominio de rigor en la elaboración.

PALABRAS CLAVES: inmunoglobulinas intravenosas, síndromes de Inmunodeficiencia, evaluación de la tecnología biomédica.

Inmunoglobulina humana subcutánea al 20% para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 30-2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña. La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados de las instituciones solicitantes se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

1.1 Cuadro clínico

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) se refieren a un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por una función deficiente o ausente en uno o más componentes del sistema inmunitario que predispone a los individuos afectados a una mayor frecuencia y severidad de la infección, autoinmunidad, inflamación aberrante y malignidad. Hasta la fecha, se han identificado genéticamente más de 250 trastornos diferentes, y se continúa reconociendo nuevos trastornos (1).

Su prevalencia a nivel global se estima en 1 caso por cada 2 000 recién nacidos vivos. En Perú, el número esperado de casos de IDP al año se calcula en 300; sin embargo, sólo se reporta 1 caso por cada 516 mil habitantes (2). El sub-diagnóstico es un problema frecuente que retrasa el inicio del tratamiento, incrementando la morbilidad y mortalidad. A nivel mundial, se estima que entre un 70% a 90% de personas con IDP no han sido diagnosticadas (3) y un 70% serán hospitalizados antes de ser diagnosticados (1).

Las IDP se manifiestan principalmente con infecciones, cuyas características especiales incluyen severidad, asociación con complicaciones, ocurrencia en múltiples ubicaciones, resistencia al tratamiento y microorganismos causantes inusuales. Estas infecciones pueden variar desde una intensidad leve hasta infecciones sistémicas graves que amenazan la vida. El reconocimiento de la IDP en niños puede ser difícil, ya que las infecciones suelen ser comunes durante esta etapa de la vida (4).

Las IDP se clasifican en nueve grupos: inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral, inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas asociadas, deficiencias

Inmunoglobulina humana subcutánea al 20% para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 30-2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

predominantemente de anticuerpos, enfermedades de desregulación inmune, defectos congénitos en el número o función de fagocitos, defectos en la inmunidad intrínseca e innata, trastornos autoinflamatorios, deficiencias del complemento y fenocopias de IDP (5).

La inmunodeficiencia primaria de anticuerpos (DPA) constituye el grupo más común de trastornos de IDP, con alrededor del 50% a 60% de casos. Dentro de este grupo, que incluye más de treinta enfermedades, las deficiencias selectivas de IgA y la inmunodeficiencia común variable (CVID) son las más frecuentes (6).

La producción de diferentes isotipos de inmunoglobulina es esencial para la protección contra las infecciones, por lo cual la susceptibilidad a infecciones es una de las principales manifestaciones clínicas asociadas a la DPA. Por otro lado, la autoinflamación también puede ser un síntoma predominante de varios tipos de DPA, caracterizada por episodios aparentemente no provocados de inflamación, en ausencia de autoanticuerpos detectables o células T autorreactivas. La incidencia de linfomas y otros tipos de cáncer es alta en DPA asociada con defectos en la reparación de ADN, mientras que el 20% de pacientes con CVID suelen desarrollar neoplasias malignas como linfomas y carcinomas epiteliales (7).

El tratamiento de la DPA depende en gran medida de la gravedad de la enfermedad. La morbilidad asociada con el trasplante de células madre hematopoyéticas (la única terapia curativa) hace que esta estrategia se limite a trastornos de células B que amenazan la vida y generalmente también asociado a una deficiencia de células T. Todos los pacientes con deficiencia de anticuerpos requieren reemplazo de IgG, lo cual permite limitar considerablemente las complicaciones infecciosas y lesiones pulmonares crónicas (7).

La IgG puede ser proporcionada mediante administración intravenosa (IVIg) o subcutánea (SCIg). Los factores a considerar para seleccionar la ruta de administración incluyen la disponibilidad de acceso intravenoso, las dosis totales mensuales, la tolerabilidad o historial de eventos adversos (EA) serios relacionados con el uso de IVIg, contraindicaciones a SCIg, preferencia del paciente y disponibilidad, costo y acceso al producto (8).

Inmunoglobulina humana subcutánea al 20% para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 30-2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Una ventaja de la IVIg sobre la SCIg es que puede infundirse en un volumen mayor, por lo que el nivel máximo se alcanza rápidamente y puede administrarse con menos frecuencia, pudiendo ser el método de elección en pacientes que necesitan tratamiento con dosis altas. Sin embargo, aunque las nuevas preparaciones de IVIg se asocian con menores EA relacionados con la infusión, aún se asocian con EA sistémicos más frecuentes. Por otro lado, la SCIg ofrece una eficacia similar, menores EA sistémicos, flexibilidad en los esquemas y una mayor independencia, ya que el paciente o la familia pueden administrar la infusión en el hogar (8).

En la actualidad, existen más de veinte productos diferentes de IgG disponibles comercialmente en todo el mundo. A pesar de tener propiedades biológicas y eficacia similares, los productos comerciales de IgG se fabrican utilizando diferentes métodos, que dan como resultado variaciones en sus propiedades fisicoquímicas que incluyen pH, concentración de sodio, osmolalidad, contenido de sodio y contenido de IgA. Estas características pueden conducir a diferencias en la tolerabilidad y tasa de EA (8).

Adicionalmente, existe controversia sobre el uso de excipientes utilizados para estabilizar el producto, y evitar la agregación y formación de dímeros, siendo comúnmente empleados azúcares (sucrosa, maltosa o glucosa) o aminoácidos (prolina o glicina). Estos excipientes no son químicos inertes y pueden tener implicaciones clínicas. Aunque se requiere investigación adicional en este campo, se reconoce la contraindicación de uso de algunos excipientes en determinadas comorbilidades, tales como sucrosa en pacientes con insuficiencia renal pre-existente; maltosa en pacientes con diabetes y alergias al maíz; glucosa y sorbitol en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, y prolina en hiperprolinemia (9). Los productos conteniendo inmunoglobulinas aprobados para el tratamiento de la IDP en Perú se resumen en la **Tabla 1**.

1.2 Tecnología sanitaria

Hizentra® 20% es una solución de IgG humana polivalente para administración subcutánea que suministra un amplio espectro de anticuerpos IgG opsonizantes y neutralizantes contra una amplia variedad de agentes bacterianos y virales. El mecanismo de acción no se ha dilucidado completamente, pero puede incluir efectos inmunomoduladores (10). Su uso se indica para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria en adultos y pacientes pediátricos mayores de dos años. Su forma de presentación consiste en viales conteniendo 5 ml, 10 ml o 20 ml de solución inyectable

Inmunoglobulina humana subcutánea al 20% para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 30-2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

subcutánea, la cual contiene una cantidad aproximada de 250 mmol/l de L-prolina como excipiente (10).

Tabla 1. Principales productos con inmunoglobulina con registro sanitario en Perú para el tratamiento de IDP

Compuesto	Titular del registro	Concentración	RS
IG intravenosa			
Sandoglobulina® 6 g	Laboratorios Roemmers S.A.	3%	BE00373*
Pentaglobin® 50mg/mL	Pharma Hosting Perú S.A.C.	5%	BE00699
Inmunoglobulina humana normal 5 %	Laboratorios Americanos S.A.	5%	BE00717
Immunorel® 5%	Eske Corporation S.A.C.	5%	BE00760
I.V. Globulin® SN 50mg/mL	Laboratorios AC Farma S.A.	5%	BE00880*
Privigen® 10 %	Laboratorios Roemmers S.A.	10%	BE00833*
Kiovig® 100 mg/mL	Shire Perú S.A.C.	10%	BE00929*
IG sub-cutánea			
Gammanorm® 165mg/mL	Grey Inversiones S.A.C.	16,50%	BE01066
Hizentra 20%	Laboratorios Roemmers S.A.	20%	BE01010

* Registro sanitario con vigencia prorrogada provisional. IG: inmunoglobulina; RS: registro sanitario. **Fuente:** elaboración propia en base a la referencia (11).

En la terapia sustitutiva se requiere personalizar la dosis para cada paciente, dependiendo de la farmacocinética, respuesta clínica y concentración mínima de IgG en suero. 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 dividida 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 (10).

Los EA más frecuentes (5% o más de sujetos) son reacciones locales (hinchazón, enrojecimiento, calor, dolor, hematoma y picazón en el lugar de la infusión), dolor de cabeza, diarrea, fatiga, dolor de espalda, náuseas, dolor en extremidades, tos, infección del tracto respiratorio superior, erupción cutánea, prurito, vómitos, dolor abdominal superior, migraña, artralgia, dolor, caídas y nasofaringitis. Hizentra® 20% está contraindicado en pacientes con historial de anafilaxia o reacción sistémica severa a la inmunoglobulina humana o ingredientes inactivos de Hizentra®, como el polisorbato 80, hiperprolinemia tipo I o II debido a que el medicamento contiene L-prolina

Inmunoglobulina humana subcutánea al 20% para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 30-2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

como excipiente, y deficiencia de IgA con anticuerpos contra IgA y antecedentes de hipersensibilidad (10).

Se debe tener especial precaución con reacciones de hipersensibilidad severa que pueden ocurrir con inmunoglobulina humana o componentes del medicamento como polisorbato 80. Asimismo, pueden desarrollarse eventos de trombosis, síndrome de meningitis aséptica, disfunción o falla renal, hemólisis, lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión sanguínea y transmisión de agentes infecciosos, debido a que el medicamento es producido a partir de sangre humana (10).

Hizentra® 20% cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos de América desde el año 2010 (12) y de la *European Medicines Agency* (EMA) desde el año 2011 (13). En Perú, cuenta con un registro sanitario vigente (BE01010) (11).

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de inmunoglobulina humana al 20% de aplicación sub-cutánea para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos en población menor de 18 años de edad.

III. MÉTODO

3.1 Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de inmunoglobulina humana al 20% de aplicación sub-cutánea para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos en población menor de 18 años de edad? (**Tabla 2**).

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Tabla 2. Pregunta PICO

P	Pacientes menores de 18 años con inmunodeficiencia primaria de anticuerpos
I	Hizentra®: inmunoglobulina humana subcutánea (SCIg) al 20%
C	Comparador 1: inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg) al 5% Comparador 2: inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg) al 10%
O	<p>Eficacia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidencia de infecciones y mortalidad asociada a infecciones. • Prevención de complicaciones. • Sobrevida • Calidad de vida <p>Seguridad</p>

3.2 Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica, se construyó una estrategia de búsqueda sensible en las bases de datos: MEDLINE (Pubmed), EMBASE (OVID), The Cochrane Library y LILACS. La búsqueda fue limitada a estudios en población pediátrica publicados a partir del año 2010, fecha de primera aprobación de la tecnología sanitaria. La fecha de búsqueda fue el 19 de diciembre de 2018. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante. Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Las estrategias de búsqueda se presentan en los **Anexos 01, 02 y 03**.

3.3 Selección de evidencia

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La selección de estudios fue limitada a Ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), revisiones sistemáticas (RS) de ECAs y evaluaciones económicas (EE) de la región, publicados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación. En caso de hallar más de una RS que reporte información sobre un mismo desenlace, se prefirió aquella que haya realizado una síntesis cuantitativa y/o incluya el periodo de búsqueda más reciente.

Inmunoglobulina humana subcutánea al 20% para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 30-2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

3.4 Extracción de datos

Un sólo revisor extrajo la información relevante de los artículos y documentos seleccionados.

3.5 Evaluación de calidad

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas:

Revisiones sistemáticas: se utilizó la herramienta AMSTAR 2 (14). Esta herramienta consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

Ensayos clínicos aleatorizados: se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane (15), la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

Guías de práctica clínica: se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II (16), compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

IV. RESULTADOS

4.1 Selección de estudios

Se identificó una GPC y una ETS, que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se identificaron estudios que evaluaran la eficacia y seguridad de la SCiG al 20%, comparada con IViG al 5% o 10% (**Figura 1**). Los estudios desarrollados para evaluar la eficacia y seguridad de SCiG

Inmunoglobulina humana subcutánea al 20% para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 30-2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

al 20% consistieron en ensayos clínicos no controlados y en pacientes tratados previamente con una formulación o concentración distinta de inmunoglobulina con la finalidad de asegurar valores basales estables de IgG. Estos estudios fueron excluidos, pues formalmente no cumplen los criterios de inclusión previstos en la presente ETS. La lista de estudios excluidos y los motivos se presentan en el **Anexo 04**.

4.2 Guías de práctica clínica

La GPC fue publicada en el año 2015 y desarrollada por el *Joint Task Force on Practice Parameters* de los Estados Unidos, conformado por representantes del *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*; el *American College of Allergy, Asthma & Immunology*; y el *Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology*. Esta guía recomienda terapia de reemplazo de inmunoglobulina para todos los trastornos con una producción de anticuerpos significativamente afectada, sin preferir algún tipo de formulación (IVIg o SCIG) o concentración (**Anexo 05**) (17).

4.3 Evaluaciones de tecnología sanitaria

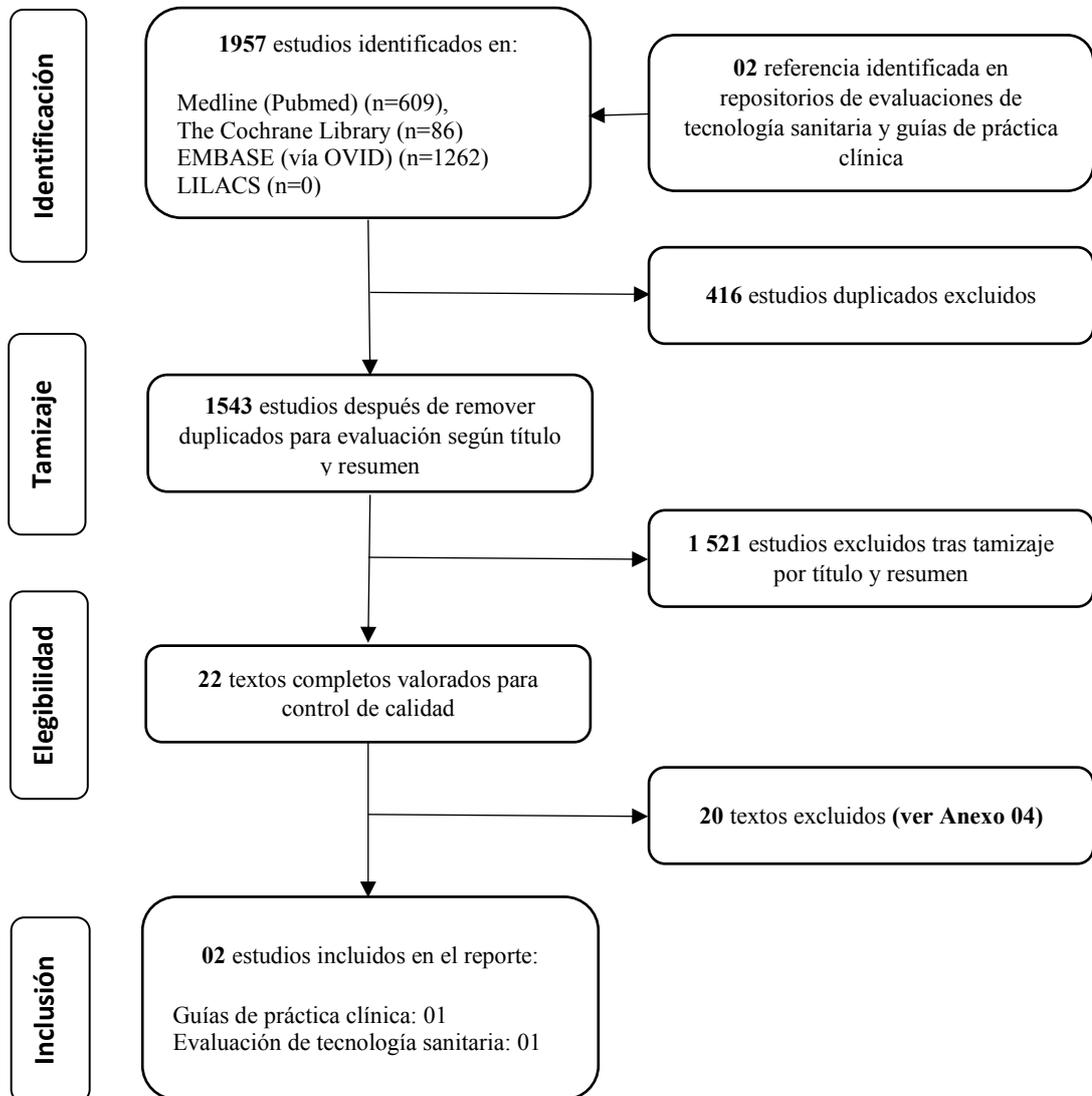
La ETS seleccionada fue desarrollada por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia en el año 2014 (18). La ETS concluye *“la inmunoglobulina humana normal como terapia de reemplazo para el tratamiento de personas con inmunodeficiencia primaria con predominio en alteración de anticuerpos, es una terapia efectiva y esencial para esta condición. La calidad de la evidencia es limitada por el diseño de los estudios pero suficiente para confirmar (...) el beneficio significativo de suministrar suplencia de estas inmunoglobulinas”*. Cabe mencionar que esta evaluación analizó de manera conjunta el uso de inmunoglobulinas en diferentes formulaciones y concentraciones, sin incluir un sub-análisis que permita valorar el uso de SCIG al 20%, según los criterios metodológicos establecidos en la presente ETS.

4.4 Evaluaciones económicas

No se identificaron EE desarrolladas en Perú, ni en otros países de América Latina. No se encontró información sobre el costo del medicamento en el Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Figura 1. Flujograma de selección de artículos.



	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

4.5 Evaluación de calidad

La GPC incluida (17) obtuvo una valoración global de calidad del 71,2%, con un puntaje en el dominio de rigor de elaboración del 75%. Los dominios con mayor puntaje fueron “Alcance y objetivo” (81%) y “Claridad de la presentación” (76,2%), mientras que los dominios con menor puntaje fueron “Aplicabilidad” (51%) y “Participación de los implicados” (**Anexo 06**).

V. CONCLUSIONES

- No se identificaron estudios que comparen la eficacia y seguridad del uso de SCIG al 20%, respecto a otras formulaciones para el tratamiento de IDP, como IgIV al 5% o 10%.
- La GPC incluida recomienda el uso de inmunoglobulinas para todos los trastornos con producción de anticuerpos significativamente afectada, sin especificar preferencia por algún tipo de formulación (intravenosa o subcutánea) o concentración.
- La ETS incluida concluye que el uso de inmunoglobulinas es una terapia efectiva y esencial en personas con inmunodeficiencia primaria con predominio en alteración de anticuerpos. La ETS analizó de manera conjunta el uso de inmunoglobulinas en diferentes formulaciones y concentraciones, sin incluir un sub-análisis que permita valorar específicamente el uso de SCIG al 20%.
- La GPC incluida obtuvo un puntaje de 71,2% en la valoración global de calidad, y de 75% en el dominio de rigor en la elaboración.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

AA formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. RT supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

Inmunoglobulina humana subcutánea al 20% para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 30-2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

IX. REFERENCIAS

1. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol. 2018;14(Suppl 2):61.
2. Mendoza-Quispe D, García-Gomero D, Córdova-Calderón W. Diagnóstico situacional de las inmunodeficiencias primarias: aproximación preliminar. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2017;34(2):346-7.
3. Condino-Neto A, Espinosa-Rosales FJ. Changing the Lives of People With Primary Immunodeficiencies (PI) With Early Testing and Diagnosis. Front Immunol. 2018;9:1439.
4. Abolhassani H, Rezaei N, Mohammadinejad P, Mirminachi B, Hammarstrom L, Aghamohammadi A. Important differences in the diagnostic spectrum of primary immunodeficiency in adults versus children. Expert Rev Clin Immunol. 2015;11(2):289-302.
5. 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;35(8):696-726.
6. Azizi G, Ahmadi M, Abolhassani H, Yazdani R, Mohammadi H, Mirshafiey A, et al. Autoimmunity in Primary Antibody Deficiencies. Int Arch Allergy Immunol. 2016;171(3-4):180-93.
7. Durandy A, Kracker S, Fischer A. Primary antibody deficiencies. Nat Rev Immunol. 2013;13(7):519-33.

Inmunoglobulina humana subcutánea al 20% para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 30-2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

8. Sriaroon P, Ballow M. Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(4):713-30.
9. Sun A, Teschner W, Yel L. Improving patient tolerability in immunoglobulin treatment: focus on stabilizer effects. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9(6):577-87.
10. Roemmers. Hyzentra®. US Prescribing Information [Internet]. [citado 18 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM203150.pdf>
11. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 14 de diciembre de 2018]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>
12. U.S. Food & Drug Administration. FDA Approved Drug Products. [Internet]. [citado 4 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
13. European Medicines Agency. Medicines. [Internet]. [citado 14 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
14. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
15. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
16. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II Versión electrónica [Internet]. [citado 8 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>
17. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1186-1205.e1-78.
18. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Efectividad y seguridad de la inmunoglobulina humana normal en pacientes con Inmunodeficiencia Primaria. Bogotá, Colombia: IETS; 2014.
19. Abolhassani H., Sadaghiani M.S., Aghamohammadi A., Ochs H.D., 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.

Inmunoglobulina humana subcutánea al 20% para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 30-2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

20. Bal K, Kaluzinska-Parzyszek I, Sobocinska A, Podlecka D, Jerzynska J, Stelmach I. Efficacy and Safety of Hospital-Based Intravenous Immunoglobulin and Home-Based Self-Administered Subcutaneous Immunoglobulin in Polish Children with Primary Immunodeficiency Diseases. *Indian J Pediatr.* 2015;82(8):768-9.
21. Beaute J., Levy P., Millet V., Debre 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.
22. Berg R., Jacob D., Fuellenhals E. Hemolytic events after the administration of lyophilized versus liquid immune globulin: An analysis of a single manufacturer's safety database. *Transfusion (Paris).* 2015;55(8):1847-54.
23. Berger M, Pinciario PJ, Althaus A, Ballow M, Chouksey A, Moy J, et al. Efficacy, pharmacokinetics, safety, and tolerability of Flebogamma 10% DIF, a high-purity human intravenous immunoglobulin, in primary immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2010;30(2):321-9.
24. Bezrodnik L, Gomez Raccio A, Belardinelli G, Regairaz L, Diaz 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;33(7):1216-22.
25. Borte M, Krivan G, Derfalvi B, Marodi L, Harrer T, Jolles S, et al. Efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20%: a Phase 2/3 study in Europe in patients with primary immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol.* 2017;187(1):146-59.
26. Borte M, Pac M, Serban M, Gonzalez-Quevedo T, Grimbacher B, Jolles S, et al. Efficacy and safety of hizentra(R), a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, in pediatric patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2011;31(5):752-61.
27. Borte M, Quinti I, Soresina A, Fernandez-Cruz E, Ritchie B, Schmidt DS, et al. Efficacy and safety of subcutaneous vivaglobin(R) replacement therapy in previously untreated patients with primary immunodeficiency: a prospective, multicenter study. *J Clin Immunol.* 2011;31(6):952-61.
28. Frenzel W, Wietek S, Svae T-E, Debes A, Svorc D. Tolerability and safety of Octagam(R) (IVIG): a post-authorization safety analysis of four non-interventional phase IV trials. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2016;54(11):847-55.
29. Hagan J.B., Fasano M.B., Spector S., Wasserman R.L., Melamed I., Rojavin M.A., et al. Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, IgPro20, in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2010;30(5):734-45.

Inmunoglobulina humana subcutánea al 20% para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 30-2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

30. Heimall J, Chen J, Church JA, Griffin R, Melamed I, Kleiner GI. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Subcutaneous Immune Globulin Injection (Human), 10 % Caprylate/Chromatography Purified (GAMUNEX(R)-C) in Pediatric Patients with Primary Immunodeficiency Disease. *J Clin Immunol.* 2016;36(6):600-9.
31. Hoffmann F., Grimbacher B., Thiel J., Peter H.H., Belohradsky B.H. Home-based subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy under real-life conditions in children and adults with antibody deficiency. *Eur J Med Res.* 2010;15(6):238-45.
32. Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, Borte M, Cristea V, Peter HH, et al. Efficacy and safety of Hizentra((R)) in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clin Immunol Orlando Fla.* 2011;141(1):90-102.
33. Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Ariga T, Bexon M, et al. Efficacy and safety of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol.* 2014;34(2):204-11.
34. Macias-Abraham C, Sanchez Segura M, Insua Arregui C, Garcia Nieblas M, Hernandez Flores G, Arce Hernandez A, et al. Treatment with subcutaneous immunoglobulin G in patients with primary immunodeficiencies: preliminary results of cuban multicenter study. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter.* 2016;32(3):364-74.
35. Palabrica F.R.R., Kwong S.L., Padua F.R. Adverse events of intravenous immunoglobulin infusions: A ten-year retrospective study. *Asia Pac Allergy.* 2013;3(4):249-56.
36. Prasad AN, Chaudhary S. Intravenous immunoglobulin in pediatrics: A review. *Med J Armed Forces India.* 2014;70(3):277-80.
37. Suez D, Stein M, Gupta S, Hussain I, Melamed I, Paris K, et al. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of a Novel Human Immune Globulin Subcutaneous, 20 % in Patients with Primary Immunodeficiency Diseases in North America. *J Clin Immunol.* 2016;36(7):700-12.
38. Vultaggio A., Azzari C., Ricci S., Martire B., Palladino V., Gallo V., et al. Biweekly hizentra in primary immunodeficiency: A multicenter, observational cohort study (IBIS). *J Clin Immunol.* 2018;38(5):602-9.

Inmunoglobulina humana subcutánea al 20% para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 30-2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

X. ANEXOS

Inmunoglobulina humana subcutánea al 20% para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 30-2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 01

DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Tabla 1.1. Estrategia de búsqueda en Medline (Pubmed).

N°	Términos de búsqueda	Resultado
#1	"Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use" [mh]	10489
#2	immunoglobulin* [tiab]	146402
#3	Hizentra [Supplementary Concept]	25
#4	Hizentra [tiab]	36
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	150180
#6	"Immunologic Deficiency Syndromes/drug therapy" [mh]	68939
#7	Primary Immunodeficienc* [tiab]	4211
#8	Agammaglobulinemia [tiab]	2047
#9	Common Variable Immunodeficiency [tiab]	2322
#10	Hyper IgM [tiab]	633
#11	IgA Deficiency [tiab]	1770
#12	IgG Deficiency [tiab]	87
#13	X-Linked [tiab]	27296
#14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	103918
#15	#5 AND #14	3464
#16	#15 AND (("2010/01/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT])	1453
#17	#16 AND ("infant"[MeSH Terms] OR infant [tiab] OR "child"[MeSH Terms] OR child* [tiab] OR "adolescent"[MeSH Terms] OR adolescent [tiab])	609

Fecha de búsqueda: 19 de diciembre de 2018.

Tabla 1.2. Estrategia de búsqueda en LILACS.

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	Immunoglobulin\$ [Palabras] and Primary Immunodeficienc\$ [Palabras]	0

Fecha de búsqueda: 19 de diciembre de 2018.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Tabla 1.3. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library.

N°	Términos de búsqueda	Resultado
#1	MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous] explode all trees and with qualifier(s): [therapeutic use - TU]	446
#2	(immunoglobulin\$):ti,ab,kw	11984
#3	(Hizentra):ti,ab,kw	9
#4	#1 OR #2 OR #3	12087
#5	MeSH descriptor: [Immunologic Deficiency Syndromes] explode all trees and with qualifier(s): [drug therapy - DT]	4523
#6	(Primary Immunodeficienc\$):ti,ab,kw	0
#7	(Agammaglobulinemia):ti,ab,kw	61
#8	(Common Variable Immunodeficiency):ti,ab,kw	75
#9	(Hyper IgM):ti,ab,kw	12
#10	(IgA Deficiency):ti,ab,kw	87
#11	(IgG Deficiency):ti,ab,kw	169
#12	(X-Linked):ti,ab,kw	341
#13	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	5126
#14	#4 AND #13	257
#15	(conference):pt	126410
#16	#14 NOT #15	205
#17	#16 with Cochrane Library publication date from Jan 2010 to Dec 2018	86

Fecha de búsqueda: 19 de diciembre de 2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Tabla 1.4. Estrategia de búsqueda en EMBASE (vía OVID).

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	exp Immunoglobulins, Intravenous/	445491
2	immunoglobulin\$.ab,kw,ti.	178640
3	Hizentra.ti,ab,kw.	162
4	1 or 2 or 3	503298
5	exp Immunologic Deficiency Syndromes/dt	28216
6	Primary Immunodeficienc\$.ti,ab,kw.	7431
7	agammaglobulinemia.ti,ab,kw.	1871
8	Common Variable Immunodeficiency.ab,kw,ti.	3634
9	Hyper IgM.ab,kw,ti.	927
10	IgA Deficiency.ab,kw,ti.	2466
11	IgG Deficiency.ab,kw,ti.	151
12	X-Linked.ab,kw,ti.	35536
13	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	73507
14	4 and 13	11449
15	(Conference Abstract or Conference Paper or Conference Review).pt.	3997912
16	14 not 15	8650
17	limit 16 to (infant <to one year> or child <unspecified age> or preschool child <1 to 6 years> or school child <7 to 12 years> or adolescent <13 to 17 years>)	2760
18	limit 17 to yr="2010 -Current"	1262

Fecha de búsqueda: 19 de diciembre de 2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 02

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI)	Practice Resources - Statements and Practice Parameters - Practice Parameters and Guidelines - Primary Immunodeficiency	1	1	
European Society for Immunodeficiencies (ESMID)	Working parties – Registry – Diagnosis criteria	1	0	GPC diagnóstico (1)
World Health Organization	Immunodeficiency primary	0	0	
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Immunodeficiency primary	0	0	
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Immunodeficiency primary	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Immunodeficiency primary, filter by: Product line: Methods and guidelines	0	0	
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	Inmunodeficiencia primaria	2	0	Diferentes patologías (2)
Catálogo maestro de Guías de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México	Inmunodeficiencia primaria	0	0	
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	Inmunodeficiencia primaria	0	0	
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	Inmunodeficiencia primaria	0	0	
Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia	Inmunodeficiencia primaria	0	0	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Inmunodeficiencia primaria	0	0	
Ministerio de Salud, Perú	Inmunodeficiencia primaria	0	0	

Inmunoglobulina humana subcutánea al 20% para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 30-2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 03

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Inmunoglobulina	0	0	
Observatorio de Medicamentos de Alto Impacto Financiero (OMAIF/DIME)	Inmunoglobulina	0	0	
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Inmunoglobulina	1	1	
Ministerio de salud, Chile	Inmunoglobulina	1	0	No se evaluó la inmunoglobulina en concentración de 20% al no ser un medicamento disponible en Chile al momento de la evaluación
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Immunoglobulin Filter by product line, Health Technology Assessment	7	0	Diferente patología (4), diferente medicamento (2), diferente tipo de publicación
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Inmunoglobulina	2	0	Diferentes patologías
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	Inmunoglobulina	0	0	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Immunoglobulin AND Immunodeficiency primary Filter: Technology appraisal guidance, published	0	0	

Inmunoglobulina humana subcutánea al 20% para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 30-2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 04

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo
1	Abolhassani <i>et al.</i> (19)	Resultados combinados no diferencian población pediátrica. Ningún estudio individual que incluya población pediátrica cumple los criterios de inclusión, todos evalúan SCIg al 16%
2	Bal <i>et al.</i> (20)	Carta al editor
3	Beauté <i>et al.</i> (21)	Evaluación económica con datos por simulación estadística asumiendo similar eficacia entre IVIg y SCIg. Los datos recogidos en campo no incluyen desenlaces de interés.
4	Berg <i>et al.</i> (22)	Compara dos formulaciones de inmunoglobulina al 10%
5	Berger <i>et al.</i> (23)	No compara las formulaciones de interés
6	Bezrodnik <i>et al.</i> (24)	Estudio no controlado. Pacientes tratados previamente con IVIg o SCIg cambiados hacia SCIg 16%
7	Borte <i>et al.</i> (2017) (25)	Estudio no controlado. Pacientes tratados previamente con IVIg o SCIg cambiados hacia SCIg 20%
8	Borte <i>et al.</i> (2011) (26)	Estudio no controlado. Pacientes tratados previamente con IVIg o SCIg cambiados hacia SCIg 20%
9	Borte <i>et al.</i> (2011a) (27)	Intervención con SCIg al 16%
10	Frenzel <i>et al.</i> (28)	Intervenciones con IVIg al 5% y 10%
11	Hagan <i>et al.</i> (29)	Estudio no controlado. Pacientes tratados previamente con IVIg cambiados hacia SCIg 20%
12	Heimall <i>et al.</i> (30)	Estudio compara SCIg al 10% con IVIg al 10%
13	Hoffmann <i>et al.</i> (31)	Estudio no controlado. Pacientes tratados previamente con IVIg cambiados hacia SCIg 20%
14	Jolles <i>et al.</i> (32)	Estudio no controlado. Pacientes tratados previamente con IVIg o SCIg cambiados hacia SCIg 20%
15	Kanegane <i>et al.</i> (33)	Estudio no controlado. Pacientes tratados previamente con IVIg o SCIg cambiados hacia SCIg 20%
16	Macias-Abraham <i>et al.</i> (34)	Estudio no controlado. Pacientes tratados previamente con IVIg cambiados hacia SCIg 16%
17	Palabrica <i>et al.</i> (35)	No incluye tratamiento con SCIg
18	Prasad <i>et al.</i> (36)	Revisión narrativa, no incluye tratamiento con SCIg
19	Suez <i>et al.</i> (37)	Estudio no controlado. Pacientes tratados previamente con IVIg al 10% cambiados hacia SCIg 20%
20	Vultaggio <i>et al.</i> (38)	Estudio no controlado. Pacientes tratados previamente con IVIg o SCIg cambiados hacia SCIg 20%

ANEXO 05

RECOMENDACIONES EN GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE TRATAMIENTO CON IG EN INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA

Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. AAAI/ACA/JCAAI

(17)

- Después del diagnóstico de una IDP, es importante proceder rápidamente con terapia preventiva, terapia de reemplazo o ambas

Recomendación de grado C

- La terapia de reemplazo de inmunoglobulina está indicada para todos los trastornos con una producción de anticuerpos significativamente afectada

Recomendación de grado B

- En asociación con niveles bajos de IgG, la deficiencia de IgA no es una contraindicación para la terapia con IgG

Recomendación de grado C

- Los pacientes que reciben terapia con IgG deben tener un control regular de los niveles mínimos de IgG, recuento de células sanguíneas y bioquímica sérica.

Recomendación de grado D

- Se debe desalentar la ubicación de un acceso venoso central permanente únicamente con el propósito de la administración de IVIg.

Recomendación de grado F

- Se debe considerar terapia antimicrobiana agresiva y prolongada para pacientes inmunodeficientes

Recomendación de grado C

- Se debe considerar profilaxis antimicrobiana a corto o largo plazo para pacientes con inmunodeficiencia

Recomendación de grado C

Escalas de gradación de calidad y fuerza de las recomendaciones

Categoría de la evidencia

- | |
|--|
| <p>Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios</p> <p>Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio</p> <p>IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad</p> <p>IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte</p> <p>III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas</p> <p>IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas</p> <p>LB. Evidencia de estudios basados en laboratorio</p> |
|--|

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Fuerza de la recomendación

- A. Directamente basada en evidencia categoría I
- B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
- C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencia categoría I o II
- D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o recomendaciones extrapoladas de evidencia categoría II, III
- E. Directamente basada en evidencia categoría LB
- F. Basada en el consenso del grupo desarrollador de la GPC

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 06
RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA (AGREE)

Dominio	Ítems	JTFPP 2015
	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	6
Dominio 1. Alcance y Objetivo	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	5
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	81,0
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	5
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	4
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	66,7
	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	5
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	5
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	6
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	6
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	6
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	6
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	4
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	4
Puntaje promedio del dominio (%)	75,0	
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	5
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	5
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	76,2
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	4
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	4
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	4
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	4
	Puntaje promedio del dominio (%)	57,1
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	5
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	71,4
Valoración global de la GPC		5
Promedio global (%)		71,2

JTFPP: Joint Task Force on Practice Parameters.

Inmunoglobulina humana subcutánea al 20% para el tratamiento de inmunodeficiencia primaria de anticuerpos
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 30-2018