

**INFORME TECNICO SEMTS-DAUS-DIGEMID/MINSA**

| | |
|---------------------|---|
| Proceso: | Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas, al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) |
| Solicitante: | Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas, al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) |

I. DATOS DE LA SOLICITUD

| | |
|-------------------------------------|---|
| Medicamento solicitado: | Inmunoglobulina Humana 10% Solución Inyectable con L-prolina (INCN) |
| Indicación específica: | Encefalitis autoinmune |
| Institución que lo solicita: | Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas-INCN |
| Número de casos anuales: | 36 casos como enfermedades neurológicas autoinmunes (INCN) |

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

| | |
|--|---|
| Denominación Común Internacional: | Inmunoglobulina Humana |
| Formulación propuesta para inclusión | Inmunoglobulina Humana 10% Solución Inyectable con L-prolina |
| Verificación de Registro Sanitario¹: | Inmunoglobulina Humana 5% Solución Inyectable (05 RS) Inmunoglobulina Humana 10% Solución Inyectable (02 RS) |
| Alternativas en el PNUME²: | ----- |

III. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA DE INFORMACION**a. PREGUNTA DE EVALUACIÓN**

¿Es efectivo/eficaz el uso de la Inmunoglobulina humana en el tratamiento de la encefalitis autoinmune?

¿Es seguro el uso el uso de la Inmunoglobulina humana en el tratamiento de la encefalitis autoinmune?

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Pirámide de Haynes y se consultó las siguientes fuentes de información:

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso noviembre 2016.

² Resolución Ministerial N°399-2015-MINSA. Documento Técnico "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso noviembre 2016.



- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PUBLICA

- La encefalitis por anticuerpos anti-NMDAr es una enfermedad que se produce cuando los anticuerpos producidos por el propio sistema inmunológico, atacan los receptores NMDA que se encuentran en su mayoría en el cerebro. En la encefalitis por anticuerpos anti NMDAr, los receptores NMDA son reconocidos como tejido extraño por los propios anticuerpos por lo que son atacados. Esto ocurre en donde la concentración de estos receptores es mayor, el cerebro, provocando la consecuente inflamación del encéfalo. Las razones por las cuales se forman anticuerpos anti NMDAr aún no se entienden completamente.³
- F Graus et al,⁴ en un artículo publicado en Lancet señala que La encefalitis aguda es un trastorno debilitante que se desarrolla como una encefalopatía progresiva (menos de 6 semanas) causada por la inflamación cerebral. La incidencia estimada es de 5-10 pacientes por 100 000 habitantes al año. Las causas reconocidas más frecuentes de la encefalitis son infecciosas y por lo tanto los criterios diagnósticos existentes y las pautas de consenso se centran en un origen infeccioso. La encefalitis anti-NMDA está asociada con anticuerpos IgG de líquido céfalo raquídeo contra la sub unidad GluN1 del receptor NMDA.
- Titulaer et al⁵ indican que la encefalitis anti-NMDA en una serie de 577 pacientes el 95% eran menores de 45 años y el 37% menores de 18 años, la proporción mujer : hombre era de 4:1, se identificó teranoma ovárico subyacente en el 58% en mujeres mayores de 18 años.
- El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI encontró la siguiente información:⁶
La encefalitis autoinmune más estudiada y la más común en la población pediátrica es la encefalitis por anticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato (anti-NMDAR);

³ The Anti-NMDA Receptor Encephalitis Foundation. What is Anti-NMDA Receptor Encephalitis? [Internet]. [Consultado diciembre del 2016]. Disponible en: <http://www.antinmdafoundation.org/>

⁴ Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391-404.

⁵ Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 157–65

⁶ Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI. ESSALUD. Dictamen preliminar de la evaluación de tecnología sanitaria n°071-SDEPF y OTS-DETS IETSI-2016 Eficacia y Seguridad de Rituximab para el tratamiento de pacientes menores de 18 años con encefalitis autoinmune refractario al tratamiento de primera línea (inmunoglobulina, pulso corticoides y plasmaféresis). 2016



habiéndose reportado frecuencias de hasta 65% en pacientes con edades ≤ 18 años. Asimismo, alrededor del 80% de los casos de encefalitis anti-NMDAR son mujeres.

La incidencia exacta de las encefalitis anti-NMDAR es desconocida a nivel mundial. Un estudio multicéntrico en Reino Unido encontró que el 4% de los pacientes con encefalitis tenían anticuerpos anti-NMDAR, siendo este síndrome la segunda causa de encefalitis mediadas inmunológicamente, después de la encefalomielitis diseminada aguda y por delante de todas las encefalitis mediadas por anticuerpos (encefalitis autoinmune). Del mismo modo, otro estudio de encefalitis realizado en California en pacientes menores de 30 años, reportó que la encefalitis anti-NMDAR (41%) fue el principal síndrome detectado dentro todos los casos con etiología identificada, teniendo una frecuencia cuatro veces mayor que del virus herpes simple 1, el virus del Nilo occidental, y el virus varicela-zoster. El hallazgo de más de 400 casos de encefalitis anti-NMDAR por Dalmau et al. en un periodo de tres años, indica que estos trastornos no son poco frecuentes sino que existe un sub-registro.

La encefalitis anti-NMDAR, a menudo, se encuentra asociado a los teratomas ováricos; no obstante, estos se presentan con menor frecuencia en la población pediátrica (en un 30% de las mujeres menores de 18 años y en un 9% de niñas menores de 14 años).

V. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

a. FARMACOLOGIA⁷

La inmunoglobulina humana normal contiene los anticuerpos IgG presentes en la población normal. Normalmente se prepara a partir de mezclas de plasma de no menos de 1000 donaciones. La distribución de subclases de la inmunoglobulina G es estrechamente proporcional a la del plasma humano nativo. Las dosis suficientes de este producto farmacéutico pueden restablecer las concentraciones anormalmente bajas de inmunoglobulina G hasta los valores normales.

b. FARMACOCINETICA⁸

Inmediatamente después de su administración intravenosa, la inmunoglobulina está completamente biodisponible en la circulación del paciente. Se distribuye con relativa rapidez entre el plasma y el líquido extravascular, alcanzándose aproximadamente después de 3-5 días un equilibrio entre los compartimentos intravascular y extravascular.

VI. TRATAMIENTO

a. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA (INTERNACIONALES)

ESPAÑA (2011)⁹

La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria en su Guía clínica para el uso de inmunoglobulina señala que entre los trastornos inmunomediados con escasa evidencia de eficacia del tratamiento con inmunoglobulina, se encuentra la encefalitis autoinmune (incluye anticuerpos antirreceptores NMDA y anti-CPDV, entre otros)

⁷ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). FLEBOGAMMA (Inmunoglobulina humana normal) [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2016]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.

⁸ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). FLEBOGAMMA (Inmunoglobulina humana normal) [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2016]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.

⁹ Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Guía clínica para el uso de inmunoglobulina. Actualizado 2011. [Consultado diciembre del 2016]. Disponible en: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Guia_Igb/Guia_Imnunoglobulinas.pdf



VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/METANALISIS

M NOSADINI et al (2015)¹⁰

Realizaron una revisión sistemática de la inmunoterapia en la encefalitis autoinmune con anticuerpos de superficie neuronal, para observar el uso y tipos de tratamientos inmune, su eficacia y la evidencia disponible sobre el posible beneficio de tratamiento temprano y agresivo.

Los investigadores encontraron que la mayoría de los estudios son cohortes retrospectivas, y no ensayos clínicos controlados aleatorizados. En estos estudios retrospectivos observaron que la mayoría de los clínicos usan terapia de primera línea (esteroides, inmunoglobulina intravenosa, intercambio plasmático), y si es severa o refractaria usan terapia de segunda línea (rituximab, ciclofosfamida). Asimismo indican que los pacientes tratados con inmunoterapia mejoran y recaen menos que los pacientes que no reciben tratamiento; los pacientes que reciben tratamiento temprano tienen una mejor recuperación; cuando los pacientes fracasan con la terapia de primera línea, la terapia de segunda línea mejora los resultados y reduce las recaídas.

Además señalan, que siendo los datos retrospectivos no controlados, la literatura tiene sesgos inherentes.

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

En la búsqueda realizada no se encontraron ensayos clínicos aleatorizados que investigan el tratamiento de la encefalitis autoinmune con inmunoglobulina humana.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. SUMARIOS

MICROMEDEX¹¹

Efectos Adversos Comunes:

- **Cardiovascular:** soplo del corazón (6,6%), hipertensión (6% a 7%), hipotensión (5% a 22%), aumento de la frecuencia cardiaca (6,4% a 22%), aumentó de la presión arterial sistólica (6,4%), edema periférico (8,2%).
- **Dermatológicos:** reacción en el lugar de la inyección (5% a 98%), prurito (6% a 8%), erupción (4,1% a 7,8%), urticaria (5% a 8,2%)
- **Metabólico endocrino:** Aumento de la temperatura corporal (9%)
- **Gastrointestinal:** úlcera aftosa de la boca (6,4%), diarrea (6% a 28%), náuseas (5% a 26%), dolor abdominal superior (3,9% a 10,6%), vómitos (6% a 23%)
- **Inmunológico:** Complicación de infusión
- **Musculoesquelético:** artralgia (3,9% a 13%), debilidad muscular (6,8%), mialgia (5% a 20%), dolor en las extremidades (6,4% a 11,5%), el espasmo (6% a 6,8%)
- **Neurológico:** Astenia (5% a 10%), mareos (6% a 13,1%), cefalea (8% a 61%), letargo (6%), migraña (5% a 6,6%)
- **Otico:** otalgia (6,4% al 18%)
- **Respiratorio:** asma (8,5% a 29%), Tos (6% a 26%), la congestión nasal (10% a 15%), dolor en la garganta (6,4% a 6,8%), faringitis (5% a 10%), faringolaringitis (5% a 15%), sinusitis (2% a 16%), respiración sibilante (9%)

¹⁰ Nosadini M et al. Immune therapy in autoimmune ecephalitis: a systematic review. 2015. Expert Review of Neurotherapeutics, DOI: 10.1586/14737175.2015.1115720

¹¹ Truven Health Analytics Micromedex® Solutions. Immunoglobulin. (version 2,0). [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2016]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>



- **Otros:** Deshidratación (6%), fatiga (5,9% a 24%), fiebre (3% a 37%), dolor (6% a 13%), temblor (6% a 13,1 %)

Efectos Adversos Graves:

- **Cardiovascular:** Malestar en el pecho (6,8% a 9%), dolor en el pecho (7% a 11%), infarto de miocardio, taquicardia (22%)
- **Endocrino metabólica:** Hiponatremia
- **Hematológicas:** Hemólisis, anemia hemolítica, Trombosis
- **Hepática:** hepatitis
- **Inmunológico:** Anafilaxia
- **Musculoesqueléticos:** Dolor de espalda (3,9% al 28%)
- **Neurológico:** Meningitis aséptica
- **Renal:** Insuficiencia renal aguda, nefropatía hipocaliémica
- **Respiratorio:** Embolia pulmonar, lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión

Evidencia

- Son efectos secundarios por el uso de:
 - Plasmaféresis: neumonía, atelectasia, trombosis y alteraciones hemodinámicas.
 - Inmunoglobulina intravenosa: elevación transitoria de concentraciones de alanino aminotransferasa sérica, fiebre, mialgias, cefalea y urticaria, así como rara vez meningismo y necrosis tubular.
- Se observó que los pacientes que recibieron tratamiento con inmunoglobulina intravenosa tuvieron menos efectos adversos a diferencia de los tratados con plasmaféresis (diferencia de efecto: 4.01 p=0.0001).
- Algunos expertos clínicos sugieren la administración de inmunoglobulina en un periodo de 5 días, ya que reduce la presencia de efectos adversos.

b. VIGIACCESS

La base de datos Vigi-Acces¹² del Centro de Monitorización de Uppsala de la OMS registró hasta el 2016, para el medicamento inmunoglobulina humana normal, 59 047 registros de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAMs), siendo los más frecuentes los relacionados con la sangre y el sistema linfático.

¹² The Uppsala Monitoring Centre. VigiAcces [En línea]. [Fecha de consulta: diciembre 2016]. Url disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>



| | GRUPOS DE REACCIONES ADVERSAS | CASOS |
|----|--|-------|
| 1 | General disorders and administration site conditions | 12161 |
| 2 | Nervous system disorders | 6455 |
| 3 | Skin and subcutaneous tissue disorders | 5457 |
| 4 | Gastrointestinal disorders | 4291 |
| 5 | Infections and infestations | 4145 |
| 6 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 3833 |
| 7 | Investigations | 3768 |
| 8 | Vascular disorders | 3382 |
| 9 | Musculoskeletal and connective tissue disorders | 2510 |
| 10 | Cardiac disorders | 2146 |
| 11 | Injury, poisoning and procedural complications | 2047 |
| 12 | Blood and lymphatic system disorders | 1938 |
| 13 | Immune system disorders | 1893 |
| 14 | Renal and urinary disorders | 1308 |
| 15 | Psychiatric disorders | 754 |
| 16 | Eye disorders | 725 |
| 17 | Hepatobiliary disorders | 564 |
| 18 | Metabolism and nutrition disorders | 486 |
| 19 | Product issues | 228 |
| 20 | Surgical and medical procedures | 214 |
| 21 | Neoplasms benign, malignant and unspecified | 184 |
| 22 | Ear and labyrinth disorders | 175 |
| 23 | Pregnancy, puerperium and perinatal conditions | 111 |
| 24 | Social circumstances | 96 |
| 25 | Reproductive system and breast disorders | 77 |
| 26 | Congenital, familial and genetic disorders | 55 |
| 27 | Endocrine disorders | 44 |

c. ADRREPORTS EU

En la base de datos europea Adrreports¹³ de informes de presuntas reacciones adversas para el medicamento inmunoglobulina humana normal (Privigen) se reportaron hasta noviembre del 2016 los siguientes grupos de reacciones adversas:



¹³ European Medicines Agency. European database of suspected adverse drug reactions reports. Privigen® [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2016]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu> .



d. L-PROLINA

Hospital de la Santa Creu I Sant Pau¹⁴, de la universidad autónoma de Barcelona en su evaluación de la Inmunoglobulina Inespecífica al 10% en inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes y purpura trombocitopénica idiopática. Señala la L-prolina es un aminoácido no esencial de características básicas al que se le atribuye potencial excitatorio a nivel neuronal. La ingesta diaria con la comida es aproximadamente 5.2 g. Los niveles normales de L-prolina en plasma son $266 \pm 35 \mu\text{mol/L}$. Se llevaron a cabo 2 estudios en animales (1657/ZLB/02 y PSR 08/06) para determinar la posible toxicidad neurológica de la L-prolina. En ninguno de los dos estudios se observaron alteraciones en el comportamiento de los animales ni signos de toxicidad neuronal.

AEMPS¹⁵ Las inmunoglobulinas son un componente natural del cuerpo humano. La L-prolina es un aminoácido no esencial que se utiliza como excipiente. La seguridad del medicamento ha sido evaluada en varios estudios preclínicos con especial referencia al excipiente L-prolina. Los datos preclínicos no revelaron riesgos especiales para los humanos en base a los estudios de seguridad farmacológica y de toxicidad.

FDA¹⁶ En la revisión de las fichas técnicas del medicamento Inmunoglobulina intravenosa humana aprobados para su comercialización en los Estados Unidos de Norteamérica (Bivigam, Carimune ® NF, Flebogamma DIF 5% & 10%, Flebogamma DIF 10%, GamaSTAN® S/D, Gammagard Liquid, Gammagard S/D, Gammaplex, Gamunex-C, OCTAGAM, Privigen), solo Privigen contiene entre sus excipientes a la L-Prolina.

Dantal J.¹⁷ realiza una revisión sobre los excipientes y el riesgo de la lesión renal aguda, relacionada a las inmunoglobulinas intravenosas. Para esta revisión el autor realiza búsqueda sobre el reporte de reacciones adversas relacionadas a la lesión renal aguda por el uso de la inmunoglobulina intravenosa en humanos (informes de casos, análisis de bases de datos, artículos de revisión) en Medline y Embase. Así mismo realiza búsqueda de información en la base de datos de la dirección nacional de medicamentos y productos sanitarios de Francia, base de datos de la FDA, base de datos de la EMA.

De su revisión indica que la glicina y l-prolina no tienen un impacto directo sobre los riñones, los datos muestran tasas relativamente altas de hemólisis y condiciones relacionadas. En febrero del 2012 la EMA ha anunciado la expansión de la ficha técnica de advertencia para Privigen® sobre el riesgo de anemia hemolítica. Las altas dosis de Privigen® (ya sea como dosis única de administración o dividida en varios días) y el grupo sanguíneo no “O” fueron identificados como factores de riesgo para las reacciones hemolíticas basados en la literatura científica.

¹⁴ Hospital de la Santa Creu I Sant Pau¹⁴. Universidad Autónoma de Barcelona. Evaluación de la Inmunoglobulina Inespecífica al 10% en inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes y purpura trombocitopénica idiopática. 2009.

¹⁵ AEMPS. <https://www.aemps.gob.es/en/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2011/febrero/informe-febrero.htm>

¹⁶ Food and Drug Administration (FDA). Vaccines, Blood & Biologics. [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2016]. URL disponible en:

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm127589.htm>

¹⁷ J Dantal. Intravenous Immunoglobulins: In-Depth Review of Excipients and Acute Kidney Injury Risk. Am J Nephrol. 2013;38:275-284.



| ADR | Sucrose | | Maltose | | D-Sorbitol | Glycine | | L-Proline |
|---|-----------|-----------|---------|-----------|-------------------------|-----------|------------|-----------------------|
| | Tegeline | Carimune | Octagam | Gamimune | Flebogamma ^a | Gammagard | Gamunex | Privigen ^b |
| <i>Renal impairment-associated adverse events</i> | | | | | | | | |
| Anuria | 2 (0.41) | 7 (0.68) | | | | | | 2 (0.37) |
| Blood creatinine increased | 4 (0.83) | 17 (1.65) | | | | | | |
| Calculus urinary | 2 (0.41) | | | | | | | |
| (Hemo)dialysis | 5 (1.04) | 8 (0.78) | | | | | | 2 (0.37) |
| Hyponatremia | 7 (1.45) | 7 (0.68) | | | | | | |
| <i>Kidney transplant rejection</i> | | | | | | | | |
| Oliguria | | 14 (1.36) | | | | | | 2 (0.37) |
| Renal failure | 4 (0.83) | 17 (1.65) | | | | 20 (0.21) | 24 (0.56) | 6 (1.12) |
| Renal failure acute | 24 (4.98) | 32 (3.1) | | | 9 (1.58) | | 18 (0.42) | |
| Renal failure chronic | | | | | | | | 4 (0.75) |
| Renal tubular disorder | 3 (0.62) | | | | | | | |
| Transplant rejection | | | | | | | | 6 (1.12) |
| <i>Hemolysis-associated adverse events</i> | | | | | | | | |
| Chromaturia | | | | | | | 11 (0.26) | 4 (0.75) |
| Coombs direct test positive | | | | | | | 40 (0.93) | 4 (0.75) |
| Hematuria | | | | | 8 (1.40) | | 17 (0.39) | |
| Hemoglobinuria | | | | | | | 21 (0.49) | 6 (1.12) |
| Hemolysis | | | | 9 (1.34) | | 96 (1.01) | 120 (2.79) | 13 (2.43) |
| Hemolytic anemia | | | | 12 (1.79) | 2 (0.35) | 44 (0.46) | 98 (2.27) | 14 (2.62) |
| <p>Values in parentheses are percentages.</p> <p>Renal impairment-associated ADRs submitted to the FDA for each agent, as well as related generic and/or brand-name drugs containing the same primary active ingredients from Q1 2004 to Q2 2011. ADRs are counted if the agent is flagged as a suspect drug causing the ADR. The terms used to describe the ADRs are those used in the declaration.</p> <p>^a Data on adverse events were only available from Q1 2007. ^b Data on adverse events were only available from Q3 2008.</p> | | | | | | | | |

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA DE COSTOS

a. CONSUMOS

Los consumos del medicamento inmunoglobulina humana normal reportada por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud entre noviembre 2015 a octubre 2016, fueron los siguientes:¹⁸

Por fecha:

| Fecha | Inmunoglobulina Humana Normal | | | | Total |
|--------|-------------------------------|-------------------|-------------------|--------------|-------|
| | 10g/100ml Fco 50ml | 5g/100ml Fco 20ml | 5g/100ml Fco 50ml | 5g iny 100ml | |
| Nov-15 | 63 | 0 | 42 | 131 | 236 |
| Dic-15 | 68 | 0 | 24 | 51 | 143 |
| Ene-16 | 112 | 0 | 25 | 107 | 244 |
| Feb-16 | 104 | 17 | 70 | 31 | 222 |
| Mar-16 | 103 | 0 | 33 | 64 | 200 |
| Abr-16 | 60 | 0 | 105 | 100 | 265 |
| May-16 | 66 | 0 | 35 | 92 | 193 |
| Jun-16 | 32 | 0 | 14 | 43 | 89 |
| Jul-16 | 15 | 0 | 17 | 150 | 182 |
| Ago-16 | 8 | 0 | 1 | 125 | 134 |
| Sep-16 | 52 | 0 | 24 | 121 | 197 |
| Oct-16 | 33 | 0 | 20 | 57 | 110 |
| Total | 716 | 17 | 410 | 1072 | 2215 |

¹⁸ MINSA. Productos del ICI SISMED reportada a nivel nacional.



Por establecimiento:

| Nombre ejecutor/establecimiento/categoría | | | Inmunoglobulina Humana Normal | | | | Total |
|---|--|-------|-------------------------------|-------------------|-------------------|--------------|-------|
| | | | 10g/100ml Fco 50mL | 5g/100ml Fco 20mL | 5g/100ml Fco 50mL | 5g Iny 100mL | |
| IGSS | INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS | III-2 | 13 | 0 | 0 | 21 | 34 |
| IGSS | INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO | III-2 | 373 | 0 | 93 | 611 | 1077 |
| JUNIN | HOSPITAL REGIONAL DOCENTE MATERNO INFANTIL | III-E | 45 | 0 | 0 | 0 | 45 |
| LA LIBERTAD | HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO | III-1 | 4 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| CALLAO | HOSPITAL NAC. DANIEL A. CARRION | III-1 | 85 | 0 | 0 | 0 | 85 |
| LAMBAYEQUE | HOSPITAL REGIONAL LAMBAYEQUE | III-1 | 160 | 0 | 0 | 0 | 160 |
| CUSCO | HOSPITAL DE APOYO DEPARTAMENTAL | III-1 | 0 | 17 | 109 | 139 | 265 |
| CUSCO | HOSPITAL ANTONIO LORENA | III-1 | 0 | 0 | 0 | 58 | 58 |
| IGSS | HOSPITAL NACIONAL HIPOLITO UNANUE | III-1 | 0 | 0 | 0 | 4 | 4 |
| IGSS | HOSPITAL MARIA AUXILIADORA | III-1 | 0 | 0 | 0 | 38 | 38 |
| IGSS | HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA | III-1 | 0 | 0 | 0 | 20 | 20 |
| IGSS | HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO SAN BARTOLOME | III-1 | 0 | 0 | 0 | 28 | 28 |
| IGSS | HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA | III-1 | 0 | 0 | 0 | 44 | 44 |
| LAMBAYEQUE | HOSPITAL REGIONAL LAMBAYEQUE | III-1 | 0 | 0 | 0 | 54 | 54 |
| LORETO | HOSPITAL REGIONAL DE LORETO | III-1 | 0 | 0 | 33 | 0 | 33 |
| LA LIBERTAD | HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO | III-1 | 0 | 0 | 158 | 0 | 158 |
| TUMBES | HOSPITAL REGIONAL JOSE ALFREDO MENDOZA OLAVARRIA | II-2 | 36 | 0 | 0 | 0 | 36 |
| PIURA | HOSPITAL DE APOYO II-SULLANA | II-2 | 0 | 0 | 0 | 44 | 44 |
| LAMBAYEQUE | HOSPITAL REGIONAL DOCENTE LAS MERCEDES | II-2 | 0 | 0 | 0 | 9 | 9 |
| CAJAMARCA | HOSPITAL REGIONAL CAJAMARCA | II-2 | 0 | 0 | 17 | 2 | 19 |
| Total | | | 716 | 17 | 410 | 1072 | 2215 |

b. COSTOS

Costos Nacionales

| Medicamento Inyectable | Dosis | Costo/Unidad S/ | Costo/día S/ | Costo/5 días S/ |
|--|---------------|----------------------|--------------|-----------------|
| INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL 5g/100ml (50 mL) | 0.4gr/kg*/día | 650.00 ¹⁹ | 7 800.00 | 39 000.00 |

¹⁹Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD AS-SM-3611-2016-ESSALUD/GRACU-1 25/11/2016. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2016]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>



| Medicamento Inyectable | Dosis | Costo/Unidad S/ | Costo/día S/ | Costo/5 días S/ |
|---|---------------|------------------------|--------------|-----------------|
| INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL 10g/100ml (50 mL) | 0.4gr/kg*/día | 2 130.00 ²⁰ | 12 780.00 | 63 900.00 |

*paciente de 70kg

X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO (INDICACIONES APROBADAS)

a. AGENCIAS REGULADORAS

FDA²¹

La Food and Drug Administration (FDA) autoriza la comercialización de Inmunoglobulina Humana Normal para las siguientes indicaciones:

- Enfermedades infecciosas bacterianas (profilaxis)
- Hepatitis A (profilaxis)
- Enfermedad de Kawasaki
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda
- Sarampión (profilaxis después de la exposición)
- Neuropatía motora con bloqueo de la conducción múltiple
- Rubéola en el embarazo (profilaxis después de la exposición)
- Trastorno de la inmunodeficiencia primaria
- Púrpura trombocitopénica idiopática y crónica inmune
- Varicela, cuando la inmunoglobulina varicela-zoster no está disponible (profilaxis)

EMA²²

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) autoriza la comercialización de Inmunoglobulina Humana Normal para las siguientes indicaciones:

- Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes:
 - Síndrome de inmunodeficiencia primaria con producción de anticuerpos deteriorada
 - Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.
 - Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple en fase estacionaria y que no respondieron a la inmunización neumocócica.
 - Hipogammaglobulinemia en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre.
 - SIDA congénito con infecciones bacterianas recurrentes.

²⁰ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Instituto Especializado de Salud del Niño DIRECTIVA-PROC-4-2016-INSN-1 05/09/2016. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2016]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

²¹ Micromedex Drug Summary Information. Immune Globulin. Micromedex® (version 2,0). [Internet]. [Fecha de consulta: diciembre 2016]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>

²² European Medicines Agency (EMA). Flebogamma [En línea]. [Fecha de consulta: Noviembre 2016]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.



- Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes:
 - Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
 - Síndrome de Guillain Barré.
 - Enfermedad de Kawasaki.

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA OMS

- Se encuentra en la 18th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (Abril 2013)²³
- Se encuentra en la 4th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la OMS (Abril 2013)²⁴

La Inmunoglobulina Humana estuvo incluido en la Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS hasta la 12ava edición (2002), se excluyó en la 13ava edición (2003) y en la 14ava edición (2005) para luego volverlo a incluir en la 17ava edición (2007), permaneciendo este medicamentos en la Lista Modelo hasta la actualidad. La administración intravenosa está indicado para la deficiencia inmune primaria y la enfermedad de Kawasaki.

XI. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Inmunoglobulina humana 10% con prolina inyectable, para el tratamiento de la encefalitis autoinmune, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al PNUME por evidencia insuficiente para su uso.

²³WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines 18th list. April 2013 (Final Amendments-October 2013)

²⁴WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children 4th list. April 2013 (Final Amendments-October 2013)