



**PERÚ**

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

## **INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI**



### **DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 039-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019**

### **EFICACIA Y SEGURIDAD DE INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE NEUROPATÍA MOTORA MULTIFOCAL**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y  
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN-IETSI**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

**Setiembre, 2019**



## EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente - Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI – ESSALUD.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de Inmunoglobulina intravenosa en pacientes adultos con diagnóstico de neuropatía motora multifocal. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 039-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019.

## LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

AAN	American Academy of Neurology
DME	Diferencia media estandarizada
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
EFNS/PNS	European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IgIV	Inmunoglobulina intravenosa
MRC	Medical Research Council
NDS	Neurological disability scale
NMM	Neuropatía motora multifocal
PAMC	Potencial de acción muscular compuesto
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática



## CONTENIDO

<b>I.</b>	<b>RESUMEN EJECUTIVO .....</b>	<b>5</b>
<b>II.</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
A.	ANTECEDENTES .....	9
B.	ASPECTOS GENERALES .....	10
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA	13
<b>III.</b>	<b>METODOLOGÍA .....</b>	<b>16</b>
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	16
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	16
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	17
<b>IV.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>18</b>
A.	SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	19
B.	DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA .....	22
i.	GUIAS CLÍNICAS.....	22
ii.	REVISIONES SISTEMÁTICAS.....	26
<b>V.</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>36</b>
<b>VI.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>41</b>
<b>VII.</b>	<b>RECOMENDACIONES .....</b>	<b>43</b>
<b>VIII.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>44</b>
<b>IX.</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>48</b>
<b>X.</b>	<b>MATERIAL SUPLEMENTARIO .....</b>	<b>51</b>

## I. RESUMEN EJECUTIVO

- La neuropatía motora multifocal (NMM) es una enfermedad crónica poco frecuente, con una prevalencia de aproximadamente 0.6 a 2 casos por cada 100,000 individuos. Se caracteriza por un debilitamiento progresivo de los músculos de las extremidades, con sensibilidad preservada y bloqueo de la conducción nerviosa. Aunque la NMM no afecta la esperanza de vida de las personas que la padecen, puede producir una discapacidad significativa, con pérdida de la función en las manos o los pies.
- En EsSalud, los pacientes con NMM no disponen de tratamientos específicos para dicha condición. Debido a ello, los médicos especialistas han solicitado la evaluación de uso de inmunoglobulina intravenosa (IgIV), argumentando que este tratamiento reduciría la sintomatología de la enfermedad y mejoraría la calidad de vida de los pacientes.
- Así, el presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de IgIV en comparación con el placebo en pacientes adultos con diagnóstico de NMM. Los desenlaces de interés fueron el no deterioro de la actividad funcional de los nervios periféricos en electromiografía (o estudios de conducción nerviosa) y la fuerza muscular, la discapacidad, la calidad de vida y los eventos adversos.
- Tras una búsqueda sistemática de literatura se identificaron dos guías de práctica clínica (GPC), una elaborada por la American Academy of Neurology (AAN) (Patwa et al. 2012) y otra por la European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS), y una revisión sistemática (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) elaborada por la Cochrane Collaboration (Van Schaik et al. 2005).
- Ambas GPC recomiendan el uso de IgIV en pacientes con NMM. Sin embargo, estas difieren con respecto a la fuerza de la recomendación. La GPC de la AAN realiza una recomendación débil (nivel B) del uso de la IgIV, indicando una efectividad probable, mientras que la GPC de la EFNS/PNS realiza una recomendación fuerte (nivel A) de la IgIV, catalogándola como un tratamiento efectivo. Ambas guías basaron sus recomendaciones en los ECA incluidos en la RS de Cochrane Van Schaik et al. 2005.
- La RS de Cochrane incluyó un meta-análisis de cuatro ECA, doble ciego y controlados por placebo con un total de 46 pacientes con NMM (Léger et al. 2001;



Federico et al. 2000; J. Azulay et al. 1994; Van Den Berg et al. 1995). Todos los estudios tuvieron un diseño cruzado o una variación de este tipo de diseño. En ese sentido, cada paciente proporcionó resultados para los dos tratamientos del estudio (IgIV y placebo), con excepción del estudio de Léger et al., que, si bien permitió el cruce de los pacientes no respondedores, reportó resultados al finalizar el primer tratamiento. En general, los participantes recibieron IgIV a una dosis de 2 g/kg durante 5 días consecutivos una vez al mes. Además, la duración de los tratamientos asignados fue corta (uno a tres meses) y los desenlaces fueron evaluados un mes después de la última infusión. No se reportó la presentación de IgIV (5 % o 10 %) utilizada en cada estudio.



- Los resultados de la RS mostraron que la IgIV, en comparación con el placebo, se asoció con una mayor proporción de pacientes con una mejora importante en la fuerza muscular (tres ECA, 78 % [21/27] con IgIV, 4 % [1/27] con placebo; RR 11.00, IC del 95 % 2.86 a 42.25, no se reporta el valor de p), siendo esta asociación estadísticamente significativa. El análisis de otros desenlaces como la proporción de pacientes con una mejora importante en la discapacidad, el cambio en la fuerza muscular y la proporción de pacientes con resolución de bloque de conducción no alcanzaron la significancia estadística.



- Por otro lado, en la RS se reportó una mayor tasa de eventos adversos con IgIV que con placebo (71 % con IgIV, 5 % con placebo; RR 10.33, IC del 95 % 2.15 a 49.77). No obstante, no se reportó la ocurrencia de eventos adversos serios con IgIV. Los eventos adversos más frecuentes fueron cefalea, erupción cutánea, escalofríos y fiebre; todos clasificados como leves y transitorios. Por último, no se reportaron resultados de calidad de vida.



- Una de las limitaciones de la RS de Cochrane fue el hecho de mezclar información de pacientes previamente tratados y respondedores a IgIV con información de pacientes nunca antes tratados con IgIV. Esto, debido a que la selección de pacientes respondedores a IgIV podría afectar el efecto del tratamiento. Por ello, se decidió revisar individualmente los resultados del único ECA con datos disponibles para la población de pacientes nunca antes tratados con IgIV (16 pacientes) (Federico et al. 2000). Sus hallazgos además de sugerir la eficacia de la IgIV como tratamiento de primera línea para la NMM en términos de discapacidad, fuerza muscular y bloqueo de conducción, con resultados estadísticamente significativos respecto al placebo, sugirieron una mayor respuesta en este grupo de pacientes en comparación con los previamente tratados y respondedores, lo que guarda relación con la opinión de expertos de la EFNS/PNS, quienes señalan que, durante el tratamiento a largo plazo, la efectividad de la IgIV disminuye.



- Por otro lado, dado que para la mayoría de pacientes con NMM, el efecto de la IgIV solo dura unas pocas semanas (mejora transitoria), el tratamiento con IgIV requiere que los pacientes reciban infusiones periódicas. De acuerdo con las recomendaciones expuestas en la guía de la EFNS/PNS, si un tratamiento inicial con IgIV es eficaz, se debe considerar un tratamiento repetido de IgIV en pacientes seleccionados. Los regímenes de mantenimiento típicos son de 1 g/kg cada 2–4 semanas o 2 g/kg cada 1–2 meses. Además, la guía de la EFNS/PNS recomienda que la frecuencia de la terapia de mantenimiento y el tratamiento a largo plazo con IgIV se guíe por la respuesta (en términos de discapacidad o fuerza muscular). Sin embargo, es importante recalcar que estas recomendaciones están basadas principalmente en la opinión de expertos, dada la limitada información disponible sobre la efectividad de la IgIV a largo plazo en pacientes con NMM.



- En relación con la presentación de la IgIV (5% o 10%), existe evidencia científica que sugiere que tanto la IgIV al 5% como la IgIV al 10% tienen el mismo efecto en términos de fuerza muscular, discapacidad funcional y tasa de eventos adversos en pacientes con NMM. En ese sentido, consideramos que ambas presentaciones se pueden usar indistintamente en el tratamiento de la NMM, ya que ambas tienen el mismo principio activo.



- En resumen, la evidencia de una RS con cuatro ECA, doble ciego, y controlados por placebo, sugiere que la IgIV es un tratamiento eficaz y seguro en los pacientes con NMM. Específicamente, esta revisión mostró que los pacientes tratados con IgIV tuvieron una mejora estadísticamente significativa en la fuerza muscular. Por otro lado, en vista de que la RS incluyó tanto pacientes nunca antes tratados como pacientes previamente tratados y respondedores a IgIV, se revisó la evidencia del único ECA realizado en pacientes nunca antes tratados, ya que el análisis conjunto podría influenciar los resultados. Este estudio mostró resultados estadísticamente significativos a favor de IgIV para todos los desenlaces antes mencionados, lo que podría sugerir una mayor respuesta con IgIV en este grupo de pacientes. Sin embargo, considerando que los efectos observados fueron consistentes para todos los ECA evaluados en la revisión y teniendo en cuenta la opinión de los expertos internacionales, consideramos que la población de pacientes previamente tratados y respondedores a IgIV, al igual que los pacientes nunca antes tratados, podrían beneficiarse del uso de IgIV. Con respecto a los eventos adversos reportados, en general, estos fueron leves y transitorios. Los resultados antes descritos son la base de las recomendaciones de las GPC identificadas en la presente evaluación, en donde se indica el uso de la IgIV para el tratamiento de la NMM.

- Además, es importante resaltar que la NMM es una condición rara cuya única opción de tratamiento con indicación autorizada es la IgIV. En EsSalud, no se disponen de tratamientos específicos para tratar la NMM (vacío terapéutico). En ese sentido, valoramos que los pacientes con NMM podrían beneficiarse del uso de IgIV, considerando además que esta es la única opción de tratamiento con indicación de uso para la NMM y que la institución cuenta con una amplia experiencia de uso de IgIV en otros trastornos inmunitarios.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de la inmunoglobulina intravenosa para el tratamiento de pacientes con neuropatía motora multifocal, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. La continuación de dicha aprobación está sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y la nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de inmunoglobulina intravenosa en comparación con el placebo en pacientes adultos con diagnóstico de neuropatía motora multifocal. Así, el médico neurólogo José Alex Cabrejo Bravo del Servicio de Neurología del Hospital Base “Almanzor Aguinaga Asenjo” de la Red Asistencial Lambayeque, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio del producto farmacéutico inmunoglobulina intravenosa según la siguiente pregunta PICO inicial:

**Tabla 1.** Pregunta PICO inicial propuesta por el Comité Farmacoterapéutico del Hospital Base “Almanzor Aguinaga Asenjo”

<b>P</b>	Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neuropatía motora multifocal
<b>I</b>	Inmunoglobulina en tratamiento endovenoso
<b>C</b>	Placebo o terapia de soporte
<b>O</b>	Mejora de calidad de vida, reduce incapacidad (retorno a la vida laboral), mejora de fuerza muscular

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron a cabo reuniones técnicas con médicos especialistas y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron a optimizar la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

**Tabla 2.** Pregunta PICO validada con especialista

<b>P</b>	Paciente adulto con diagnóstico de neuropatía motora multifocal
<b>I</b>	Inmunoglobulina G humana normal intravenosa
<b>C</b>	Mejor terapia de soporte o placebo
<b>O</b>	Eficacia: no deterioro de la actividad funcional de los nervios periféricos en la electromiografía† y fuerza muscular Discapacidad Calidad de vida Eventos adversos

† O estudios de conducción nerviosa

## B. ASPECTOS GENERALES

La neuropatía motora multifocal (NMM) es una enfermedad crónica poco frecuente, con una prevalencia de aproximadamente 0.6 a 2 casos por cada 100,000 individuos. La relación hombre: mujer es de 3: 1 y la edad media de inicio es de 40 años, con un rango de 20 a 70 años (Lange and Robinson-Papp 2019; Harschnitz et al. 2014).

La NMM se caracteriza por un debilitamiento progresivo de los músculos de las extremidades, con sensibilidad preservada y bloqueo de la conducción nerviosa<sup>1</sup> (Lange and Robinson-Papp 2019; Jinka and Chaudhry 2014). La debilidad muscular generalmente comienza como una mononeuropatía focal que característicamente afecta la región distal de las extremidades superiores. Los síntomas iniciales más comunes son la caída de la muñeca y la debilidad de la mano. Otras características clínicas incluyen los calambres musculares, las fasciculaciones y el aumento de la debilidad en condiciones de frío. Si bien la NMM no afecta la esperanza de vida de las personas que la padecen, puede producir una discapacidad significativa, con pérdida de la función en las manos o los pies, que afecta la capacidad de poder trabajar y realizar las tareas cotidianas (Lange and Robinson-Papp 2019; Harschnitz et al. 2014).

La NMM se considera un trastorno inmunitario debido a las siguientes particularidades: i) la presencia de anticuerpos anti-GM1 en un 30 % a 80 % de los pacientes, y, ii) una infiltración linfocítica perivascular observada en la biopsia de nervio en algunos reportes. Sin embargo, aún se desconoce qué papel que desempeñan los anticuerpos anti-GM1 en la patogénesis de la enfermedad (Lange and Robinson-Papp 2019).

El diagnóstico de la NMM se realiza sobre la base de una presentación clínica compatible con debilidad progresiva, generalmente asimétrica, sin anomalías sensoriales, signos de neurona motora superior o afectación bulbar. Además, debe incluir estudios de conducción nerviosa que demuestren una caída en el potencial de acción compatible con una desmielinización focal así como un bloqueo de la conducción en nervios motores y nervios sensoriales normales (Lange and Robinson-Papp 2019). En las tablas 3, 4 y 5 se muestran los criterios de diagnóstico clínico, electrofisiológico y de soporte propuestos por el consorcio EFNS/PNS (*European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society*). En base a estos recursos, el consorcio EFNS/PNS ha propuesto tres categorías en el diagnóstico de la NMM: definitivo, probable y posible (tabla 6) (EFNS/PNS 2010).

<sup>1</sup> El bloqueo de conducción se define como la imposibilidad de un impulso nervioso para propagarse a través de un segmento axonal estructuralmente intacto.



**Tabla 3. Criterios de diagnóstico clínico de la NMM**

**Criterios clínicos mayores** Ambos deben estar presentes.

1. Debilidad de las extremidades que progresa lentamente o en forma escalonada, de forma focal y asimétrica, que afecta cuando menos la distribución de 2 nervios motores por más de 30 días.<sup>a</sup>
2. Ausencia de alteraciones objetivas de la sensibilidad, exceptuando anomalías leves en la percepción de vibraciones en las extremidades inferiores.

**Criterios que apoyan el diagnóstico**

3. Predominio en miembros superiores.
4. Reflejos osteotendinosos disminuidos o ausentes en los sitios afectados.
5. Ausencia de alteración de los nervios craneales.
6. Calambres y fasciculaciones en los sitios afectados.
7. Respuesta en términos de discapacidad o fuerza muscular al tratamiento inmunomodulador.

**Criterios que excluyen el diagnóstico**

8. Signos de motoneurona superior.
9. Signos de afectación bulbar.
10. Marcada afección sensitiva.<sup>b</sup>
11. Disminución de la fuerza en forma difusa y simétrica en las primeras semanas de iniciado el padecimiento.

<sup>a</sup> Si los signos y síntomas están presentes solo en la distribución de un nervio, puede llevarse a cabo el diagnóstico de NMM posible.

<sup>b</sup> Alteraciones sensitivas más marcadas que una leve disminución en la sensibilidad vibratoria en la porción distal de las extremidades inferiores

Fuente: Guía de NMM de la EFNS/PNS (EFNS/PNS 2010).



**Tabla 4. Criterios de diagnóstico electrofisiológico de bloqueo de conducción en la NMM**

1. Bloqueo de la conducción nerviosa definitivo
  - Reducción del área del pico negativo del PAMC proximal contra el distal de al menos un 50%, independientemente de la longitud del segmento nervioso (mediano, cubital o peroneal).
2. Bloqueo de la conducción nerviosa probable
  - Reducción del área del pico negativo del PAMC de al menos un 30% en un segmento largo (por ejemplo, de la muñeca al codo o del codo a la axila) de un nervio de un miembro superior, con un aumento de  $\leq 30\%$  en la duración del pico negativo del PAMC proximal en relación al distal.
- O bien:
  - Reducción del área del pico negativo del PAMC proximal contra el distal de al menos un 50%, con un incremento de  $>30\%$  en la duración del pico negativo del PAMC proximal en relación al distal.
3. Estudios de conducción nerviosa sensitiva normales en los segmentos de la extremidad superior que cursan con bloqueo de la conducción nerviosa.

PAMC: potencial de acción muscular compuesto

Fuente: Guía de NMM de la EFNS/PNS (EFNS/PNS 2010).





**Tabla 5. Criterios de diagnóstico de soporte en NMM**

1. Elevación de anticuerpos antiGM1 del tipo IgM.
2. Incremento en las proteínas del líquido cefalorraquídeo (< 1 g/L).
3. Imagen por resonancia magnética con hiperintensidad del plexo braquial en T2.
4. Mejoría objetiva después del tratamiento con inmunoglobulina

Fuente: Guía de NMM de la EFNS/PNS (EFNS/PNS 2010).

**Tabla 6. Categorías de diagnóstico de la NMM**

**NMM definitiva**

- Criterios clínicos 1, 2, y 8-11 (Tabla 3) Y criterios electrofisiológicos 1 y 3 en un nervio (Tabla 4).

**NMM probable**

- Criterios clínicos 1, 2, y 8-11 Y criterios electrofisiológicos 2 y 3 en dos nervios.
- Criterios clínicos 1, 2, y 8-11 Y criterios electrofisiológicos 2 y 3 en un nervio Y al menos dos criterios de soporte (Tabla 5).

**NMM posible**

- Criterios clínicos 1, 2, y 8-11 Y estudios de conducción nerviosa sensitiva normales Y criterio de soporte 4.
- Criterio clínico 1 en un solo nervio, criterio clínico 2 y 8-11 Y criterios electrofisiológicos 1 o 2 y 3 en un nervio.

Fuente: Guía de NMM de la EFNS/PNS (EFNS/PNS 2010).

El diagnóstico diferencial de la NMM es amplio e incluye principalmente a la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, el síndrome de Lewis-Sumner, y enfermedades de motoneurona como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) clásica, la atrofia muscular progresiva y la atrofia muscular espinal (Lange and Robinson-Papp 2019).

La NMM generalmente se trata mediante la administración de IgIV, con una tasa de respuesta de hasta el 80 %. Cabe resaltar que la IgIV es el único medicamento que tiene indicación de uso para esta condición clínica. Se ha reportado el uso de otros agentes inmunomoduladores e inmunosupresores, como micofenolato mofetilo, ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina, interferón beta-1a y rituximab, aunque con resultados limitados. Si bien la MMN es una neuropatía inmunomediada, los esteroides y la plasmaféresis no se consideran tratamientos útiles y, en ocasiones, pueden empeorar los síntomas (Lange and Robinson-Papp 2019; Jinka and Chaudhry 2014).

En EsSalud, los pacientes con NMM no disponen de tratamientos específicos. Debido a ello, los médicos especialistas han solicitado la evaluación de uso de IgIV, argumentando que este tratamiento reduciría la sintomatología de la enfermedad y mejoraría la calidad de vida de los pacientes. En ese sentido, la presente evaluación de tecnología sanitaria tuvo



como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de inmunoglobulina intravenosa en comparación con el placebo en pacientes adultos con diagnóstico de neuropatía motora multifocal.

### C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

La inmunoglobulina humana normal contiene principalmente inmunoglobulina G (IgG) con un amplio espectro de anticuerpos frente a agentes infecciosos. Esta contiene los anticuerpos IgG presentes en la población normal. Generalmente se prepara a partir de mezclas de plasma de no menos de 1.000 donaciones. Tiene una distribución de subclases de inmunoglobulina G casi proporcional a la del plasma humano nativo. El uso de dosis adecuadas de este medicamento puede restablecer los niveles de inmunoglobulina G anormalmente bajos a valores normales. No se conoce con certeza el mecanismo de acción en aquellas indicaciones diferentes al tratamiento reconstitutivo, pero incluye efectos inmunomoduladores (European Medicines Agency 2019).

La inmunoglobulina intravenosa (IgIV) es el único tratamiento aprobado por la U.S. *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) para tratar la neuropatía motora multifocal. Los nombres comerciales en los Estados Unidos y Europa son *Gammagard Liquid*® (aprobado en 2012) y *Kiovig*® (aprobado en 2011), respectivamente, ambos disponibles en presentación de 100 miligramos/mL (10 %) (U.S. Food and Drug Administration 2019; European Medicines Agency 2019). La dosis inicial recomendada en la etiqueta aprobada por la EMA para esta condición clínica es de 2 g/kg administrados durante 2-5 días consecutivos. La dosis de mantenimiento es de 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas. El efecto del tratamiento debe evaluarse cada ciclo. En caso de no observarse un efecto terapéutico después de 6 meses, debe suspenderse el tratamiento. Por el contrario, si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo queda a discreción del médico en función de la respuesta del paciente y la respuesta a la terapia de mantenimiento. Es posible adaptar la posología y los intervalos de acuerdo con el curso individual de la enfermedad. La biodisponibilidad de la inmunoglobulina humana normal después de la administración intravenosa es inmediata y completa. Se estima que su tiempo de vida media después de la administración es de 32.5 días (European Medicines Agency 2019).

Entre las reacciones adversas muy frecuentes ( $\geq 1/10$  pacientes) con el uso de IgIV se describen la cefalea, la hipertensión, las náuseas, la erupción, las reacciones locales en el lugar de administración (por ejemplo, dolor/inflamación/ prurito), pirexia y fatiga. Además, entre las reacciones adversas frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) con IgIV se describen la

taquicardia, la rubefacción, el dolor orofaríngeo, el dolor de espalda, los espasmos musculares, la pérdida de fuerza muscular, los escalofríos y el dolor torácico. Muy raramente se han reportado reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda (European Medicines Agency 2019).

En relación a las advertencias y precauciones del uso de IgIV, se describen casos raros de insuficiencia renal aguda. Al respecto se menciona que la mayoría de casos se asocian con factores de riesgos tales como insuficiencia renal previa, diabetes mellitus, terapia concomitante con fármacos nefrotóxicos, edad superior a 65 años, entre otros. También se menciona que estos casos se observan con mayor frecuencia con las presentaciones de IgIV que contienen sacarosa. Como precaución, se indica que, en pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de IgIV sean administrados a la velocidad mínima de perfusión. También se recomienda el monitoreo periódico de la función renal y la interrupción del tratamiento en casos de deterioro de la función renal (European Medicines Agency 2019).

El uso de la IgIV no se encuentra aprobado para la indicación de NMM dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud ni el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el Sector Salud 2018, aprobado con Resolución Ministerial No 1361-2018/MINSA (MINSA 2018). De acuerdo con la información proporcionada por la DIGEMID, en el mercado peruano, las presentaciones de IgIV con indicación de uso para la NMM tienen el siguiente registro sanitario:

**Tabla 7.** Registro sanitario de IgIV al 5% y 10% (DIGEMID - MINSA 2019)

Registro Sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Titular	Fecha de vencimiento
BE00880	I.V. Globulin® SN 50mg/ml	Solución inyectable para infusión	LABORATORIOS AC FARMA S.A.	24/8/2017*
BE00929	Kiovig 100 mg/mL	Solución para perfusión	SHIRE PERU S.A.C.	1/10/2018*

\* Vigencia prorrogada hasta el pronunciamiento de la Autoridad Sanitaria

Dado que no se encontró información sobre el precio de Kiovig® a nivel institucional (sistema de información SAP de EsSalud) o nacional (observatorio de precios de DIGEMID), se consultaron las listas de precios de medicamentos de otros países de la Región. Según la Lista de Precios de Medicamentos de Brasil (<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>), el precio de venta máximo para el Gobierno de



Brasil<sup>2</sup> para la IgIV al 10% (Kiovig®) en la presentación 5g/50mL es de R\$1174.85 reales brasileños (precios actualizados con fecha 01 de Julio de 2019), que es equivalente a S/.1015.40 soles peruanos (tasa de cambio a soles peruanos = 0.864, fecha 09 de Julio de 2019, <https://www.xe.com/currencyconverter/>). Así, considerando el precio de venta máximo para el Gobierno de Brasil y las dosis recomendadas en la etiqueta aprobada por la EMA, se estima que para un paciente promedio de 70kg, se requeriría un total de 28 viales como dosis inicial (2 g/kg) y 168 viales como dosis de mantenimiento durante 12 meses (2 g/kg cada 2 meses), lo que hace un total de 196 viales, con un costo total anual de S/. 199,018.40 por paciente.

Por otro lado, al considerar la presentación de IgIV al 5 % y los datos procedentes del Sistema SAP de EsSalud, se estimó un costo total anual de S/ 118,580.00 a 126,420.00 por paciente. En la tabla 8 se muestran los costos del tratamiento anual con las presentaciones de IgIV al 5 y al 10 %.

**Tabla 8. Costo de tratamiento anual con IgIV para la NMM**

	<b>IgIV al 5 %</b>	<b>IgIV al 10 %</b>
<b>Posología</b>	Dosis inicial: 2 g/kg durante 2-5 días. Dosis de mantenimiento: 2 g/kg cada 2 meses.	Dosis inicial: 2 g/kg durante 2-5 días. Dosis de mantenimiento: 2 g/kg cada 2 meses.
<b>Dosis por ampolla</b>	5 g / 100 mL	5 g / 50 mL
<b>Viales necesarios por paciente*</b>	196	196
<b>Precio Unitario</b>	S/. 605.00 - 645.00 <sup>a</sup>	S/.1015.40 <sup>b</sup>
<b>Costo anual por paciente</b>	S/. 118,580.00 – 126,420.00	S/.198,940.00

Fuente: <sup>a</sup>Sistema SAP de EsSalud. Fecha de acceso: 04 de Julio de 2019 (Sistema SAP - EsSalud 2019). <sup>b</sup>Lista de Precios de Medicamentos de Brasil (<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>). Fecha de acceso: 09 de Julio de 2019. \* Considerando un paciente de 70kg.

<sup>2</sup> El precio de venta máximo para el Gobierno de Brasil (PMVG) es el resultado de la aplicación del Coeficiente de ajuste de precio (CAP) en el Precio de fábrica (PF),  $PMVG = PF * (1-CAP)$ . El CAP, regulado por la Resolución no. 3, del 2 de marzo de 2011, es un descuento obligatorio mínimo que se aplica cada vez que se realizan las ventas de los medicamentos enumerados en el Comunicado No. 15, con fecha 31 de agosto de 2017 - Versión consolidada o para cumplir con una orden judicial. Según el Comunicado de Prensa No. 15, con fecha 21 de septiembre de 2018, el CAP es de 20.16% (<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>).



### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de inmunoglobulina intravenosa en comparación con el placebo en pacientes adultos con diagnóstico de neuropatía motora multifocal. Se utilizaron las bases de datos *The Cochrane Library*, *PubMed*, LILACS y el metabuscador *TRIP Database*, priorizándose evidencia proveniente de (revisiones sistemáticas o meta-análisis de) ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo el *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, la *Haute Autorité de Santé (HAS)*, el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*, y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA). Se hizo una búsqueda adicional en la página web de *clinicaltrials.gov*, para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados para, de este modo, disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

La búsqueda sistemática se basó en una metodología escalonada, la cual consistió en la búsqueda inicial de estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos) que respondan a la pregunta PICO, seguido de la búsqueda de estudios primarios (tipo ensayos clínicos aleatorizados).

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población de interés, la intervención, y tipos de publicaciones de interés. Se emplearon términos MeSH<sup>3</sup>, términos controlados y términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Con la estrategia de búsqueda diseñada para *PubMed*, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 07 de junio de 2019.

<sup>3</sup> Término MeSH (acrónimo de *Medical Subject Headings*): es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

La estrategia de búsqueda en *PubMed* junto con los resultados obtenidos se encuentra en la tabla 1 del Material Suplementario.

### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

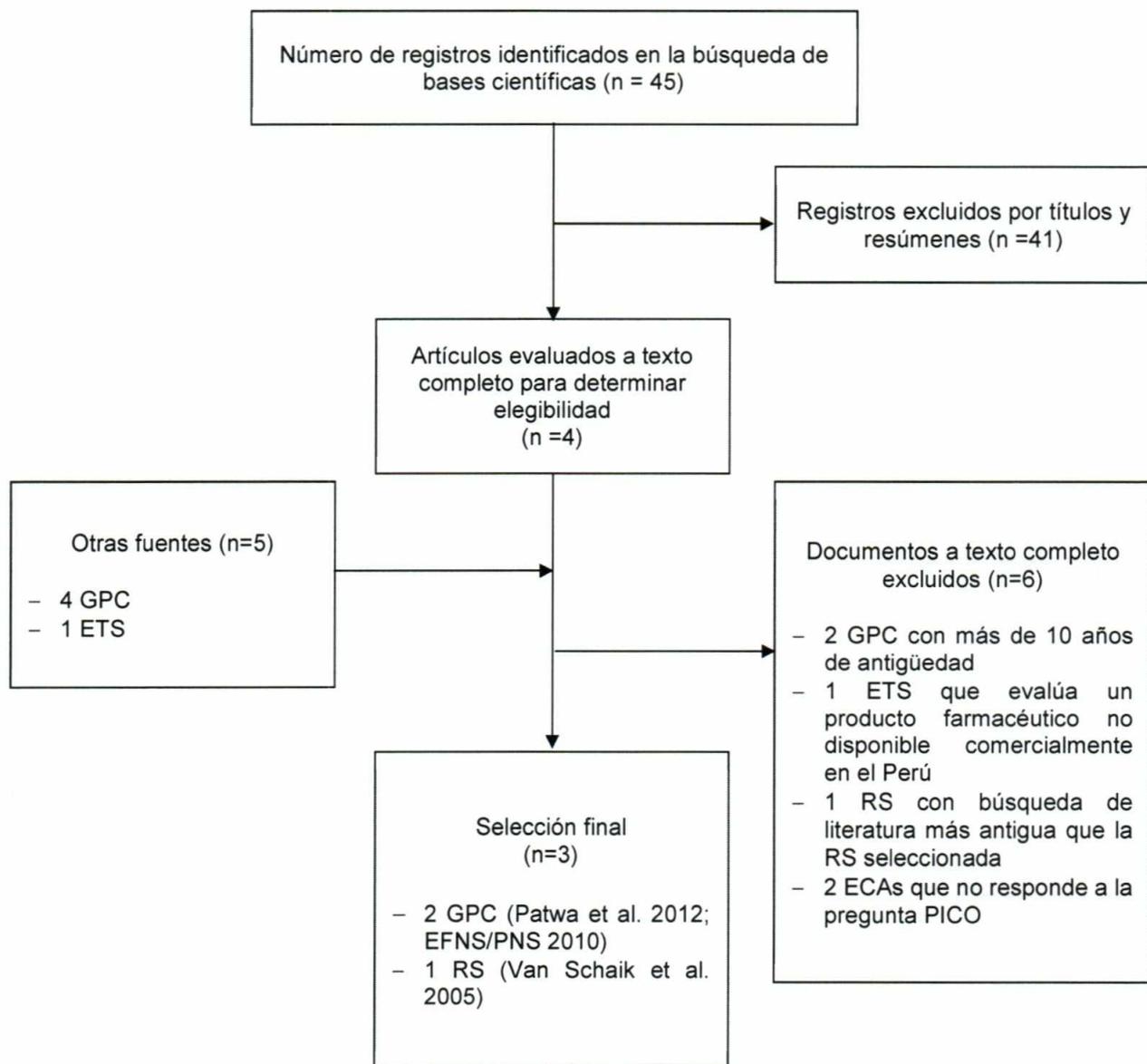
La búsqueda bibliográfica se limitó a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) y/o ECA que hayan evaluado la pregunta PICO de interés del presente dictamen. La búsqueda se limitó a estudios en inglés y español.

La selección de los estudios fue llevada a cabo por dos evaluadores en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes, que permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicó de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron pre-seleccionados (Figura 1).

Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías publicadas en los últimos 10 años que utilizaron una metodología basada en la búsqueda de la evidencia y el consenso de expertos, además de un sistema de gradación de las recomendaciones brindadas.

#### IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC=guía de práctica clínica, ETS=evaluación de tecnología sanitaria, RS=revisión sistemática, ECA=ensayo clínico controlado aleatorizado

## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de inmunoglobulina intravenosa en comparación con el placebo en pacientes adultos con diagnóstico de neuropatía motora multifocal. A continuación, se describe la evidencia disponible según el orden jerárquico del nivel de evidencia o pirámide de Haynes 6S<sup>4</sup>, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

### Guías de práctica clínica (GPC):

#### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Patwa H.S., Chaudhry V., Katzberg H., Rae-Grant A.D., So Y.T. (2012). *Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders*. (Patwa et al. 2012)
- Joint Task Force of the EFNS and the PNS (2010). *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision*. (EFNS/PNS 2010)

#### Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

Las siguientes GPC fueron excluidas por sobrepasar el límite de antigüedad de 10 años:

- NHS Scotland (2009). *Clinical guidelines for immunoglobulin Use. Second edition*. (NHS Scotland 2009)
- Feasby T., Banwell B., Benstead T., Brill V., Brouwers M., Freedman M., et al. (2007). *Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions* (Feasby et al. 2007)

<sup>4</sup> El modelo de Haynes 6S contiene 6 niveles de información: 1) **S**istemas, 2) **S**umarios como guías de práctica clínica, 3) **S**inopsis de síntesis como evaluaciones de tecnologías sanitarias, 4) **S**íntesis como revisiones sistemáticas y metaanálisis, 5) **S**inopsis de estudios, y 6) Estudios individuales (*Studies* por sus siglas en inglés).

## Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS):

### Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

La siguiente ETS fue excluida por evaluar una marca de inmunoglobulina normal humana que no está disponible comercialmente en el país:

- Haute Autorité de Santé (2007). *Tegeline 50mg/ml, powder and solvent for solution for infusion.*(Haute Autorité de Santé 2007)

## Revisiones sistemáticas (RS):

### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Van Schaik I.N., Van Den Berg L.H., De Haan R., Vermeulen M. (2005) *Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy.* (Van Schaik et al. 2005)

La RS de Van Schaik et al. es una RS de la Cochrane Library cuya búsqueda de literatura fue actualizada con fecha marzo 2007. Esta revisión incluye el análisis de los siguientes cuatro ECA:

- Azulay JP, Blin O, Pouget J, Boucraut J, Billé-Turc F, Carles G, et al. (1994). *Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study.* (J. Azulay et al. 1994).
- Van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, Franssen H, Mollee I, Vermeulen M, et al. (1995). *Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study.* (Van Den Berg et al. 1995)
- Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. (2000) *Multifocal motor neuropathy improved by IVIg.*(Federico et al. 2000)
- Léger J-M, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. (2001) *Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy.*(Léger et al. 2001)

### Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

Esta RS fue excluida por tener una fecha de búsqueda de literatura más antigua (junio 2003) a la de la RS de Van Schaik et al. (marzo 2007). Además, los estudios primarios identificados en la revisión también se encuentran incluidos en la RS de Van Schaik et al.

- Fergusson D., Hutton B., Sharma M., Timmouth A., Wilson K., Cameron W. et al. (2005). *Use of intravenous immunoglobulin for treatment of neurologic conditions: a systemic review.*(Fergusson et al. 2005)

### **Ensayos clínicos aleatorizados**

#### Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

Los siguientes ECA fueron excluidos por no responder a la pregunta PICO establecida en el dictamen:

- Léger J., Alfa Cissé O., Cocito D., Grouin J., Katifi H., Nobile-Orazio E., et al. (2019) *lqYmune® is an effective maintenance treatment for multifocal motor neuropathy: A randomised, double-blind, multi-center cross-over non-inferiority study vs Kiovig® - The LIME Study.*(Léger et al. 2019). Específicamente este estudio fue excluido por no evaluar la comparación de interés del presente dictamen.
- Hahn A.F., Beydoun S.R., Lawson V., Oh M., Empson V.G., Leibl H., et al. (2013). *A controlled trial of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy.*(Hahn et al. 2013). Específicamente este estudio fue excluido por incluir pacientes previamente tratados y estables con IgIV.

**Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov:** No se encontró ensayo clínico en curso o no publicados relacionados con la pregunta PICO de este dictamen.

## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. GUIAS CLÍNICAS

**Patwa et al., 2012. Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders.** (Patwa et al. 2012)

Esta GPC elaborada por la *American Academy of Neurology* tuvo como objetivo evaluar la evidencia sobre la eficacia de la IgIV para tratar las enfermedades neuromusculares, incluyendo la NMM. Para dicho fin se llevó a cabo una búsqueda sistemática de estudios publicados entre 1966 y 2009 en las bases de datos MEDLINE, *Web of Science* y EMBASE. Los artículos seleccionados fueron gradados según la clasificación de los niveles de evidencia del *American Academy of Neurology* (clase I, II, III y IV, siendo la clase I el más alto nivel de evidencia), y las recomendaciones se basaron en estos niveles de evidencia (A, B, C, U, siendo la recomendación A la de mayor fuerza).

En cuanto a la evidencia sobre la eficacia de la IgIV para la NMM, se reportan los resultados de 3 estudios de clase II<sup>5</sup> (Léger et al. 2001; Federico et al. 2000; J. Azulay et al. 1994). Estos tres ECA doble ciego y controlados por placebo fueron incluidos en la RS de Cochrane (Van Schaik et al. 2005) que forma parte de la evidencia evaluada en el presente dictamen.

En el ECA de Léger et al. (Léger et al. 2001), 19 pacientes fueron asignados al azar para recibir IgIV (n=10) o placebo (n=9) a una dosis de 0.5 g/kg/día durante 5 días consecutivos, una vez al mes durante 3 meses. En el estudio, los pacientes que no respondían en un brazo del tratamiento podían cambiar al tratamiento alternativo durante 3 meses adicionales. El desenlace primario fue la mejoría en la puntuación total de la escala muscular del *Medical Research Council* (MRC; puntuación total de 28 músculos) en el mes 4 (antes del cruce de tratamiento). Como resultado se describe que 7 de los 9 pacientes que recibieron IgIV respondieron<sup>6</sup> al tratamiento en comparación con 2 de los 9 que recibieron placebo (p=0.03; análisis por protocolo). También se menciona que la mayoría de los EA fueron leves y se presentaron en el grupo de IgIV.

<sup>5</sup> Un ensayo clínico aleatorizado o un estudio de cohorte pareado de la intervención de interés en una población representativa con una evaluación de resultados enmascarada u objetiva que tiene limitaciones en alguno de los siguientes criterios: asignación oculta, desenlace primario claramente definido, criterios de inclusión y exclusión claramente definidos, baja tasa de abandonos (no más del 20%) y cruce de tratamientos. Las características basales de relevancia se presentan y son sustancialmente similares entre los grupos de tratamiento o existe un ajuste estadístico apropiado para las diferencias.

<sup>6</sup> Los pacientes se consideraron como respondedores si tenían al menos 1 punto MRC más en dos músculos afectados más 1 punto menos en dos actividades de la vida diaria (evaluado con una escala de autoevaluación para cinco actividades motoras) en comparación con la línea de base.



En cuanto al ECA de Federico et al. (Federico et al. 2000) se describe que tuvo un diseño cruzado y que reclutó 16 pacientes para recibir IgIV o placebo a una dosis de 0.4 g/kg/día durante 5 días consecutivos. El ensayo consistió en dos periodos de 28 días separados por un periodo de "lavado"<sup>7</sup> variable. El desenlace primario fue el cambio en la puntuación total de la escala de discapacidad neurológica modificada (NDS por sus siglas en inglés; puntuación total de 26 músculos) a los 28 días de tratamiento. Como resultados se menciona que las puntuaciones NDS mejoraron  $6.7 \pm 3.3$  en los pacientes tratados con IgIV y empeoraron  $2.1 \pm 3.0$  en los pacientes tratados con placebo ( $p=0.038$ ). Además, 11 de 16 pacientes reportaron mejoría en la fuerza muscular (calificada subjetivamente por los pacientes) con IgIV, mientras que ninguno reportó mejoría con placebo. También se reporta que 13 de 16 pacientes tuvieron EA leves.

Sobre el ECA de Azulay et al. (J. Azulay et al. 1994) se menciona que fue un estudio pequeño con diseño cruzado, en donde 5 pacientes fueron tratados con IgIV o placebo a una dosis de 0.4 g/kg/día durante 5 días consecutivos. El desenlace primario fue la fuerza muscular cuantitativa en 2 músculos a los 28 días de tratamiento. Como resultado se menciona que, en comparación con el placebo, la IgIV indujo un aumento significativo en la fuerza muscular ( $p=0.05$ ).

De esta manera, la guía concluye que los resultados de estos 3 estudios son consistentes y que la evidencia sugiere que la IgIV tiene una efectividad probable en el tratamiento de la NMM.

Sobre la base de la evidencia descrita previamente, los autores de la guía emitieron una recomendación de nivel B<sup>8</sup> para el uso de la IgIV en pacientes diagnosticados con NMM. Al mismo tiempo, enfatizaron que no existen datos disponibles para abordar la dosis óptima, el intervalo y la duración del tratamiento.

En relación con la información de relevancia para la pregunta PICO del dictamen, esta guía de la AAN hace una recomendación débil (nivel B) sobre el uso de la IgIV para el tratamiento de la NMM, basándose en 3 ECA de baja calidad. Por otro lado, no emite recomendaciones sobre un esquema de tratamiento con IgIV para la población de interés.

Dentro de las fortalezas de esta guía está el uso de un método sistemático para la búsqueda de la evidencia, la descripción clara para seleccionar la evidencia, la descripción clara de

<sup>7</sup> El periodo de "lavado" consiste en el tiempo desde la última dosis del tratamiento asignado inicialmente hasta el cruce hacia el otro brazo de tratamiento. Tiene como finalidad eliminar la influencia del tratamiento previo.

<sup>8</sup> Probablemente efectivo, ineficaz o dañino (o probablemente útil/predictivo o no útil/predictivo) para la condición dada en la población especificada. La calificación de Nivel B requiere al menos un estudio de Clase I o dos estudios de Clase II consistentes.

las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia, la descripción clara de los métodos utilizados para formular las recomendaciones, la consideración de los beneficios y los riesgos en la formulación de las recomendaciones, y la relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan. Entre sus limitaciones se encuentra la falta de una revisión externa previa a la publicación y de un procedimiento para actualizar la guía.

**EFNS/PNS 2010. *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision.* (EFNS/PNS 2010)**

El objetivo de este documento fue actualizar la guía de la *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society* (EFNS/PNS) en cuanto a la definición, el diagnóstico y el tratamiento de la NMM con base en la evidencia disponible y, cuando no se disponía de evidencia adecuada, se emitían las declaraciones basándose en un consenso. Los autores llevaron a cabo una búsqueda de literatura en las bases de datos MEDLINE y Cochrane Library desde agosto 2004 a julio 2009. La evidencia y las recomendaciones se clasificaron de acuerdo con el esquema acordado para las guías de la EFNS (Brainina et al. 2004)<sup>9</sup>. Cuando solo estaba disponible la evidencia de clase IV, pero se alcanzaba un consenso, el Grupo de trabajo realizaba recomendaciones como Puntos de Buenas Prácticas.

<sup>9</sup> **Clase I:** Un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, controlado, con poder adecuado, con evaluación de resultados enmascarados en una población representativa o una revisión sistemática con poder adecuado de ensayos clínicos controlados aleatorios prospectivos con evaluación de resultados enmascarados en poblaciones representativas. Se requieren los siguientes:

- (a) ocultamiento de la aleatorización
- (b) los desenlaces primarios están claramente definidos
- (c) los criterios de exclusión/inclusión están claramente definidos
- (d) contabilización adecuada de abandonos y cruces con números suficientemente bajos para tener un sesgo mínimo
- (e) las características de referencia relevantes se presentan y son sustancialmente equivalentes entre los grupos de tratamiento o existe un ajuste estadístico apropiado para las diferencias

**Clase II:** estudio prospectivo de cohortes de grupos emparejados en una población representativa con una evaluación de resultados enmascarada que cumple con los requisitos anteriores o un ensayo controlado aleatorizado en una población representativa que carece de un criterio a – e

**Clase III:** todos los demás ensayos controlados (incluidos los controles de historia natural bien definidos o los pacientes que actúan como controles propios) en una población representativa, donde la evaluación de resultados es independiente del tratamiento del paciente.

**Clase IV:** evidencia de estudios no controlados, series de casos, informes de casos u opiniones de expertos.

**Calificación de recomendaciones:** *i)* la calificación de **nivel A** (establecida como efectiva, inefectiva o dañina) requiere al menos un estudio convincente de clase I o al menos dos estudios consistentes y convincentes de clase II; *ii)* la calificación de **nivel B** (probablemente efectiva, ineficaz o perjudicial) requiere al menos un estudio convincente de clase II o evidencia abrumadora de clase III; y *iii)* la calificación del **nivel C** (posiblemente efectiva, ineficaz o perjudicial) requiere al menos dos estudios convincentes de clase III.



En la sección de tratamiento de la NMM se menciona que las opciones terapéuticas para los pacientes que padecen esta condición son limitadas. Se menciona además que la evidencia de cuatro estudios aleatorizados, controlados y doble ciego sugiere que la IgIV es una opción eficaz para esta condición (Léger et al. 2001; Federico et al. 2000; J. Azulay et al. 1994; Van Den Berg et al. 1995). Estos cuatro ECA incluyeron un total de 46 pacientes con NMM y se analizaron conjuntamente en la revisión sistemática de Cochrane (Van Schaik et al. 2005) evaluada al detalle en la sección de RS del presente dictamen. En la guía se describe que los resultados de la revisión mostraron que la IgIV fue superior al placebo al inducir una mejora en la fuerza muscular. Según los autores, estos resultados se traducirían en un beneficio clínico (mejora de la discapacidad), ya que la debilidad muscular es el único factor determinante de la discapacidad en pacientes con NMM.

Con respecto a la información procedente de estudios no aleatorizados, se menciona que en una serie de casos se encontró que aproximadamente el 20% de los pacientes alcanzaron una remisión prolongada (>12 meses) después de ser tratados únicamente con IgIV. En este estudio, aproximadamente el 70% de los pacientes requirió repetir las infusiones de IgIV y la mitad de ellos requirió tratamiento inmunosupresor adicional (Léger et al. 2008). También se menciona que la terapia de mantenimiento con IgIV debe adaptarse a la necesidad individual de los pacientes (Baumann, Hess, and Sturzenegger 2009). Se indica además que durante el tratamiento a largo plazo con IgIV, la efectividad disminuye a medida que disminuye la fuerza muscular, incluso cuando se aumenta la dosis (J.-P. Azulay et al. 1997; Van den Berg 1998; Terenghi et al. 2004; Vucic et al. 2004; Van Asseldonk et al. 2006). Finalmente los autores refieren que se necesitan más estudios a largo plazo para determinar si se puede prevenir la progresión de la enfermedad con una dosis alta de IgIV (Vucic et al. 2004).



Teniendo en cuenta la información mencionada previamente, los autores de la guía realizaron las siguientes Recomendaciones o Puntos de Buena Práctica para el tratamiento de la NMM:

1. La IgIV (2 g/kg administrada en 2 a 5 días) debe ser el tratamiento de primera línea (nivel A, establecido como efectivo) cuando la discapacidad es lo suficientemente grave como para justificar el tratamiento.
2. No se recomiendan los corticosteroides.
3. Si un tratamiento inicial con IgIV es eficaz, se debe considerar un tratamiento repetido de IgIV en pacientes seleccionados (nivel C, posiblemente efectivo). La frecuencia de la terapia de mantenimiento con IgIV debe guiarse por la respuesta. Los regímenes de tratamiento típicos son 1 g/kg cada 2–4 semanas o 2 g/kg cada 1–2 meses.

4. Si la IgIV no es lo suficientemente eficaz, se puede considerar un tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, ningún agente ha demostrado ser beneficioso en ensayos clínicos y los datos de las series de casos son contradictorios.
5. La toxicidad hace que la ciclofosfamida sea una opción menos deseable.

Con respecto a la información de relevancia para responder a nuestra pregunta PICO, la guía de la EFNS/PNS realiza una recomendación fuerte (nivel A) sobre el uso de IgIV como tratamiento de primera línea en pacientes con NMM cuya enfermedad es lo suficientemente severa como para justificar su uso. No se dan detalles sobre la población ideal a recibir el tratamiento, pero se menciona que la elección estaría basada de acuerdo a un mayor grado de discapacidad.

Dentro de las ventajas metodológicas de esta guía se encuentran el uso de un método sistemático para la búsqueda de la evidencia, la descripción clara para seleccionar la evidencia, la descripción clara de las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia, la descripción clara de los métodos utilizados para formular las recomendaciones, la consideración de los beneficios y los riesgos en la formulación de las recomendaciones, y la relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan. Entre sus limitaciones se encuentra la falta de una revisión externa previa a la publicación y de un procedimiento para actualizar la guía.

## ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

**Van Schaik et al., 2005. "Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy (Review)"** (Van Schaik et al. 2005)

Esta revisión sistemática fue llevada a cabo por la Cochrane Collaboration. El objetivo fue revisar sistemáticamente la evidencia de ECA en relación a la eficacia y seguridad de la IgIV en la NMM. Para ello se realizó una búsqueda de literatura en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Enfermedad Neuromuscular y en las bases de datos MEDLINE, EMBASE e ISI. La búsqueda fue actualizada con fecha marzo 2007. Se incluyeron ECA que evaluaron el uso de IgIV versus placebo en pacientes con diagnóstico de NMM definitivo o probable. La búsqueda de literatura, análisis de la calidad y extracción de datos fueron llevados a cabo por dos autores.

La evaluación de la calidad metodológica consideró el ocultamiento de la asignación, el uso de un método seguro de asignación al azar, el cegamiento del paciente, el cegamiento del observador, la definición clara de los criterios de inclusión, la medida en la que el estudio tuvo en cuenta cualquier desbalance en las características basales, y la definición clara de

las medidas de desenlace. Los índices de calidad se calificaron como A: adecuado, B: incierto, C: inadecuado, y D: no se realizó.

El desenlace primario de la revisión fue la proporción de participantes con una mejora importante (definida según los criterios de cada estudio) en la discapacidad, evaluada entre dos y cuatro semanas después del último tratamiento y comparada con la línea de base. Los desenlaces secundarios fueron los siguientes:

1. La proporción de pacientes con una mejora importante en la fuerza muscular, evaluado entre dos y cuatro semanas después del último tratamiento y comparado con la línea de base.
2. El cambio medio en la fuerza muscular expresado como el tamaño del efecto (diferencia media estandarizada - DME)<sup>10</sup>, evaluado entre dos y cuatro semanas después del último tratamiento y comparado con la línea de base.
3. La proporción de pacientes en quienes al menos un bloqueo de la conducción se resolvió después de la terapia, evaluado entre dos y cuatro semanas después del último tratamiento y comparado con la línea de base.
4. La frecuencia de los eventos adversos atribuidos al tratamiento durante el periodo completo del estudio.

## Resultados

En la revisión se identificaron cuatro ECA que incluyeron un total de 46 pacientes (Léger et al. 2001; Federico et al. 2000; J. Azulay et al. 1994; Van Den Berg et al. 1995). Todos los ECA compararon el tratamiento con IgIV con placebo y tuvieron un diseño cruzado. En ese sentido, cada paciente proporcionó resultados para los dos tratamientos del estudio (IgIV y placebo), con excepción del estudio de Léger et al, que si bien permitió el cruce de los pacientes no respondedores, reportó resultados al finalizar el primer tratamiento.

De acuerdo con las metodologías de estudio, los participantes recibieron IgIV a una dosis de 2 g/kg (Federico et al. 2000; J. Azulay et al. 1994; Van Den Berg et al. 1995) o 2.5 g/kg (Léger et al. 2001) durante cinco días consecutivos. El periodo de "lavado" consistió en el tiempo desde la última dosis del tratamiento asignado inicialmente (quinto día) hasta el cruce hacia el otro brazo de tratamiento (tiempo variable y sin tratamiento alguno). En el estudio de Azulay et al., el cruce se realizó ocho semanas después del primer tratamiento (J. Azulay et al. 1994). En el estudio de Federico et al., el cruce se realizó en el día 28 si los pacientes permanecían sin cambios o si presentaban un deterioro; de lo contrario, no

<sup>10</sup> La DME es una medida del tamaño del efecto que expresa la diferencia media entre dos grupos en unidades de desviación estándar, cuyo rango oscila desde -3.0 hasta 3.0. De acuerdo con la metodología validada de Cohen (Cohen 1988), su interpretación es la siguiente: i)  $DME \geq 0.8$  = tamaño del efecto grande, ii)  $0.5 \leq DME < 0.8$  = tamaño del efecto moderado, iii)  $0.2 \leq DME < 0.5$  = tamaño del efecto pequeño.

ingresaban en el segundo brazo de tratamiento hasta que sus medidas regresaran a los niveles basales (Federico et al. 2000). Léger et al. trataron a los pacientes cada mes durante tres meses (Léger et al. 2001). Después de este periodo, todos los pacientes que respondieron permanecieron en el mismo tratamiento durante tres meses adicionales, y los que no respondieron se cruzaron al segundo brazo para ser tratados durante tres meses adicionales. Van den Berg et al. trataron los pacientes con IgIV o placebo en orden aleatorio, por un máximo de cuatro veces (Van Den Berg et al. 1995). El intervalo entre cada tratamiento generalmente se determinó por el tiempo que tardó el paciente en volver a los niveles basales, con un mínimo de un mes. Las medidas de los desenlaces utilizadas en la revisión se evaluaron un mes después de la última infusión de IgIV en tres estudios (Léger et al. 2001; Federico et al. 2000; J. Azulay et al. 1994) y en puntos de tiempo variables que oscilaron entre dos y seis semanas en un estudio (Van Den Berg et al. 1995). Respecto a los índices de calidad, tres de los cuatro estudios fueron calificados como A (adecuado) (Léger et al. 2001; Federico et al. 2000; Van Den Berg et al. 1995) y uno como B (incierto) (J. Azulay et al. 1994).

#### **Proporción de pacientes con una mejora importante en la discapacidad**

Para medir este desenlace se utilizó la información de tres ECA con 25 pacientes (18 datos para IgIV y 18 para placebo) (Léger et al. 2001; J. Azulay et al. 1994; Van Den Berg et al. 1995). Los resultados mostraron una mejora en la discapacidad en siete de los 18 (39 %) tratamientos con IgIV y en dos de los 18 (11 %) tratamientos con placebo. El riesgo relativo (RR) fue de 3.00 (IC del 95 %: 0.89 a 10.12; no se reporta el valor de p), sin embargo, esta medida de asociación no fue estadísticamente significativa.

Para el análisis de este desenlace, se reportó el uso de diferentes escalas de discapacidad: la escala de Norris modificada (J. Azulay et al. 1994), la escala de Rankin modificada (Van Den Berg et al. 1995) y una escala de autoevaluación que puntúa cinco actividades motoras de la vida diaria (Léger et al. 2001). Al respecto, se informó que ninguno de los pacientes mejoró en la escala de Norris modificada; tres de seis mejoraron con IgIV y ninguno con placebo usando la escala de Rankin modificada; y cuatro de siete mejoraron con IgIV y dos de siete con placebo utilizando la escala de autoevaluación.

#### **Proporción de pacientes con una mejora importante en la fuerza muscular**

Para medir este desenlace se utilizó la información de tres ECA con 27 pacientes (27 datos para IgIV y 27 para placebo) (Federico et al. 2000; J. Azulay et al. 1994; Van Den Berg et al. 1995). Azulay et al. obtuvieron una puntuación al sumar la fuerza evaluada en dos músculos afectados seleccionados al inicio del estudio. La mejora se definió como un aumento en la puntuación muscular de más del 50 % en comparación con la línea basal. Van den Berg et al. evaluaron 11 músculos diferentes utilizando un dinamómetro de mano.

La mejora se definió como un aumento del 50 % o más en al menos dos músculos, sin una disminución de al menos el 25 % en más de un músculo diferente. Federico et al. solicitaron a sus pacientes que calificaran subjetivamente su fuerza al final de un período de tratamiento en comparación con el inicio.

En general, se informó una mejora significativa de la fuerza muscular en 21 de los 27 (78%) tratamientos con IgIV y en uno de los 27 (4 %) tratamientos con placebo. El RR fue de 11.00 (IC del 95 %: 2.86 a 42.25; no se reporta el valor de p), lo que indica que el uso de IgIV se asoció con una mayor frecuencia de mejora en la fuerza muscular. Esta medida de asociación fue estadísticamente significativa.

### **Cambio medio en la fuerza muscular**

Para medir este desenlace se utilizó la información de tres ECA con 38 pacientes (29 datos para IgIV y 29 para placebo) (Léger et al. 2001; Federico et al. 2000; J. Azulay et al. 1994). Azulay et al. obtuvieron una puntuación total al sumar la fuerza de dos músculos afectados y seleccionados al inicio del estudio, expresada en unidad de fuerza. Federico et al. valoraron la fuerza de presión manual (en ambas manos) con un dinamómetro de mano, expresada en kg. Léger et al. obtuvieron una puntuación total para 28 músculos utilizando la escala del MRC, expresada en puntos (puntuación máxima de 140).

El tamaño del efecto (DME) ponderado para todos los estudios fue de 1.12<sup>11</sup> (IC del 95%: - 0.71 a 2.95; no se reporta el valor de p), sin embargo, la medida del efecto no fue estadísticamente significativa.

### **Proporción de pacientes con resolución de bloqueo de conducción**

La resolución del bloqueo de conducción se evaluó en 35 pacientes en los cuatro ensayos clínicos (28 datos para IgIV y 28 para placebo) (Léger et al. 2001; Federico et al. 2000; J. Azulay et al. 1994; Van Den Berg et al. 1995). La resolución de al menos un bloqueo de conducción ocurrió seis veces después del uso de IgIV y nunca después del uso del placebo. El RR fue de 7.00 (IC del 95 %: 0.95 a 51.70; no se reporta el valor de p), sin embargo, esta medida no fue estadísticamente significativa.

<sup>11</sup> De acuerdo con la metodología validada de Cohen (Cohen 1988), un valor de DME mayor o igual a 0.8 indica un efecto grande.

### Frecuencia de eventos adversos atribuidos al tratamiento

Se reportaron eventos adversos leves y transitorios en el 71 % de los pacientes tratados con IgIV y en el 5 % de los pacientes tratados con placebo (21 pacientes, 21 datos para IgIV y 21 para placebo) (Léger et al. 2001; Federico et al. 2000; J. Azulay et al. 1994). Azulay et al. reportaron erupción cutánea y fiebre transitoria en dos de cinco pacientes tratados con IgIV. Federico et al. reportaron eventos adversos en 13 de 16 pacientes tratados con IgIV: solo cefalea (5), cefalea y erupción (3), solo erupción (2), cefalea y malestar (1), anorexia, escalofríos y fiebre (1), hipertensión transitoria (1). Léger et al. también informaron eventos adversos con IgIV (e.g., cefalea, escalofríos, visión borrosa) pero no se incluyeron en el análisis porque no se atribuyeron a pacientes individuales. De este modo se informó un RR de 10.33 (IC del 95 %: 2.15 a 49.77; no se reporta el valor de p), lo que indica un mayor riesgo de desarrollo de eventos adversos con IgIV en comparación con el placebo.

Con estos resultados los autores concluyeron que la evidencia muestra que la IgIV tiene un efecto beneficioso en la fuerza muscular de los pacientes que padecen NMM. Asimismo, indicaron que la IgIV conlleva a una mejora en la discapacidad en comparación con el placebo, pero que esta diferencia no demostró ser estadísticamente significativa. Adicionalmente, los autores manifestaron la necesidad de realizar más ECA que evalúen los efectos de la IgIV en la mejora de la discapacidad de los pacientes con NMM.

Teniendo en cuenta la herramienta AMSTAR para evaluar la calidad de metodológica de las revisiones sistemáticas (Shea et al. 2017), se observó que esta revisión, en general, cumplió con los criterios requeridos para ser considerado como de alta calidad, incluyendo la consideración de una pregunta de investigación con una clara definición de los componentes PICO, la explicación de la selección del diseño del estudio a incluir en la revisión, la selección de los estudios y extracción de los datos en duplicado, y la justificación de la exclusión de los estudios. Además, esta revisión tuvo la ventaja de proporcionar una descripción detallada de los estudios incluidos, usar una técnica adecuada para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales, reportar las fuentes de financiación de la revisión y usar métodos estadísticos adecuados para combinar los resultados. Por otro lado, la revisión tuvo la limitación de no referir el uso de literatura gris, tener un protocolo carente de información metodológica y no describir el manejo de los posibles conflictos de interés de los autores de la revisión (si bien la revisión tuvo financiamiento público, uno de los autores declaró haber coordinado uno de los ECA incluidos en la revisión).

### Análisis crítico

Una de las mayores limitaciones de esta revisión sistemática es la combinación de resultados de ECA con diferentes diseños, tal como se describe en la sección de resultados de la revisión. Si bien los autores de la revisión describen que todos los estudios tuvieron

un diseño cruzado, en realidad dos de ellos tuvieron una variación de este tipo de diseño: un estudio tuvo un diseño de ECA convencional que solo permitió el cruce de los pacientes no respondedores, y otro tuvo un diseño aleatorizado para un solo paciente, que permitió que los mismos recibieran los dos tratamientos del estudio de manera aleatorizada en uno o más ciclos. Además, es importante señalar que algunos estudios, como el estudio de Van den Berg y el de Léger et al., permitieron el ingreso de pacientes pre-tratados y respondedores a IgIV. Adicionalmente, los estudios utilizaron diferentes medidas de resultados, por ejemplo, se utilizaron diferentes escalas para medir fuerza o discapacidad y diferentes definiciones de mejoría o deterioro en los desenlaces evaluados. Esta heterogeneidad en la metodología de los estudios incluidos en el meta-análisis podría repercutir sobre la validez de los resultados reportados, aun cuando se haya reportado homogeneidad estadística en los resultados.

Además, los resultados podrían no ser extrapolables a la población de pacientes nunca antes tratados. Esto, debido a que la inclusión de pacientes previamente tratados y respondedores a IgIV en el análisis podría influenciar el efecto del tratamiento con IgIV. En ese sentido, el IETSI consideró conveniente revisar al detalle los resultados del único ECA con información disponible que evaluó los efectos de la IgIV en comparación con el placebo en el grupo de pacientes nunca antes tratados, que es el estudio de Federico et al. (Federico et al. 2000).

**Federico et al., 2000. "Multifocal motor neuropathy improved by IVIg"** (Federico et al. 2000). Este estudio tuvo como objetivo determinar los efectos de la IgIV (0.4 g/kg/día por cinco días consecutivos, Bayer Inc. Toronto, Ontario, Canadá) en comparación con el placebo (dextrosa 5% o solución salina 0.9%) en la función neurológica y en desenlaces electrofisiológicos en pacientes con NMM con bloqueo de conducción. Ningún paciente había recibido inmunoterapia previamente. El diseño del estudio fue controlado, aleatorizado, doble ciego y cruzado, mediante el cual cada paciente recibió los dos tratamientos del estudio. El estudio fue financiado por el Fondo de Investigación y Desarrollo de la Cruz Roja Canadiense - Bayer y la Asociación de Distrofia Muscular de Canadá. El desenlace principal del estudio fue el cambio en el puntaje de la escala de discapacidad neurológica (NDS<sup>12</sup>, por sus siglas en inglés) a los 28 días. Los desenlaces secundarios fueron la mejora de la capacidad funcional calificada subjetivamente por los pacientes, la fuerza de presión manual medida con un dinamómetro, y el cambio en el bloqueo de conducción de los nervios afectados.

<sup>12</sup> La escala NDS modificada de Dyck et al. (Dyck et al. 1982) comprende una puntuación total de la fuerza de 26 grupos de músculos (0=normal, 1=levemente débil, 2=moderadamente débil, 3=severamente débil, 4= parálisis), la sensación en las cuatro extremidades, los reflejos tendinosos (0=normales, 1= reducidos, 2= ausentes) y el temblor (0= ausentes, 1=presentes). Un mayor puntaje indica un mayor grado de discapacidad.



Los pacientes fueron evaluados a los 28 días después de cada tratamiento ensayado, con un periodo de “lavado” variable entre un tratamiento y otro. Como se mencionó previamente, en este estudio los pacientes que respondían al primer tratamiento (reducción del puntaje NDS  $\geq 10$ , mejoría de la fuerza de presión manual  $\geq 10$  kg, y evaluación funcional subjetiva) en el día 28 no ingresaban en el segundo brazo de tratamiento hasta que sus medidas regresaran a los niveles basales; por el contrario, si los pacientes permanecían sin cambios o si presentaban un deterioro (aumento del puntaje NDS  $\geq 10$ , reducción de la fuerza de presión manual  $\geq 10$  kg y evaluación funcional subjetiva) en el día 28, se cruzaban al segundo tratamiento. No se reporta el tiempo promedio del periodo de “lavado”. El análisis estadístico incluyó la comparación entre el cambio en el periodo de tratamiento con IgIV y el cambio en el periodo de tratamiento con placebo utilizando la prueba t de Student de una cola para muestras relacionadas. Todos los resultados se reportaron como media  $\pm$  error estándar.



En total se enrolaron 16 pacientes (periodo 1992 – 1998). Todos los pacientes completaron ambos brazos de tratamiento, sin embargo, no todos tuvieron información completa para los desenlaces evaluados: 14 pacientes tuvieron información completa para el puntaje NDS, 15 para la fuerza de presión manual, y 10 para las medidas electrofisiológicas. De acuerdo a lo descrito en el artículo, la razón fue el análisis incompleto por parte de los neurólogos examinadores. La edad de los pacientes osciló entre 26 y 68 años (media  $39.9 \pm 2.8$  años), y solo un paciente fue mujer. La duración de los síntomas antes de entrar al estudio osciló entre 0.5 y 15 años (media  $5.3 \pm 1.2$  años). Todos los pacientes mostraron bloqueo parcial<sup>13</sup> de la conducción motora en al menos un nervio motor. Once pacientes tuvieron bloqueo de la conducción en más de un nervio (rango de 1 a 5 nervios). De los 16 pacientes, 5 fueron asignados al azar para recibir primero placebo y 11 para recibir primero IgIV. Ambos grupos fueron clínicamente similares al ingreso y no hubo diferencias significativas en el puntaje de la escala NDS y la fuerza de presión manual.



*Cambio en el puntaje de la escala de discapacidad neurológica NDS.* El puntaje de la escala NDS empeoró en  $2.1 \pm 3.0$  puntos con el uso de placebo, mientras que mejoró en  $6.7 \pm 3.3$  puntos con el uso de IgIV ( $p=0.038$ , IC del 95 % 0.59 a 18.31).

*Mejora de la capacidad funcional calificada subjetivamente por los pacientes.* Los resultados mostraron que 11 de 16 pacientes tuvieron una mejora subjetiva a los 28 días después del tratamiento con IgIV, mientras que ningún paciente mostró una mejora después de recibir el placebo. La respuesta a la IgIV se calificó como dramática o muy buena en

<sup>13</sup> Definida como una reducción  $> 30\%$  en la amplitud del PAMC y en el área del pico negativo del PAMC en la estimulación proximal en comparación con la estimulación distal, en ausencia de una dispersión temporal anormal (definida como un cambio  $> 15\%$  en la duración del pico negativo).

nueve de los 11 pacientes respondedores. Un paciente notó una mejoría moderada y uno reportó una mejoría leve.

*Fuerza de presión manual.* La fuerza de presión manual en el brazo afectado más severamente empeoró en  $1.0 \pm 0.8$  kg con placebo, mientras que mejoró en  $6.4 \pm 1.9$  kg con la IgIV ( $p=0.0021$ , IC del 95%: 3.34 a 10.53).

*Cambio en el bloqueo de conducción de los nervios afectados.* El bloqueo de conducción se evaluó en 24 nervios en el brazo de IgIV y en 21 nervios en el brazo de placebo. El bloqueo de conducción (reducción de la amplitud del PAMC proximal contra el distal) en los nervios afectados aumentó en  $13.46 \pm 6.52$  % con el placebo, mientras que disminuyó en  $12.68 \pm 5.62$  % con la IgIV (diferencia  $21.55 \pm 11.39$  %,  $p=0.037$ ), lo que indica un mayor beneficio con IgIV. La resolución de al menos un bloqueo de conducción ocurrió en cinco pacientes después del uso de IgIV y en ninguno después del placebo.

*Eventos adversos.* Como se describió previamente, en este estudio se reportaron eventos adversos en 13 de los 16 pacientes tratados con IgIV: solo cefalea (5), cefalea y erupción (3), solo erupción (2), cefalea y malestar (1), anorexia, escalofríos y fiebre (1), hipertensión transitoria (1). El uso de placebo produjo un evento adverso en un paciente que experimentó dolor de cabeza, fiebre y escalofríos.

Como se observa, los resultados del estudio de Federico et al. son consistentes con los resultados de la revisión sistemática de Cochrane, en cuanto a una mejora en la fuerza muscular de los pacientes con NMM tratados con IgIV. Además, muestran resultados estadísticamente significativos a favor del uso de IgIV para otros desenlaces clínicamente relevantes para esta condición clínica, como mejora en la discapacidad y el bloqueo de conducción.

Si bien el pequeño tamaño de muestra (16 pacientes) y la pérdida de la información (el bloqueo de conducción se evaluó en 10 pacientes) pudieron haber introducido errores aleatorios o sistemáticos en los resultados, estos fueron consistentes con los efectos reportados en otros ECA realizados en pacientes con NMM, lo que aumenta la credibilidad de sus hallazgos. Además, este estudio tiene la ventaja de tener un diseño doble ciego, lo que reduce el riesgo de sesgos introducidos por los participantes o investigadores, más aún en vista de un potencial conflicto de interés con la compañía que produjo la IgIV evaluada en el ensayo (Bayer Inc.). Sin embargo, no se descarta un posible desenmascaramiento del tratamiento asignado debido a los eventos adversos asociados con el uso de la IgIV. Adicionalmente, debe señalarse que los autores del estudio realizaron un reporte explícito de los métodos para generar la secuencia aleatoria y la ocultación de la asignación, lo que reduce el riesgo de sesgos de selección (diferencias sistemáticas en las características

basales entre los brazos del estudio) asociados a la asignación al azar. Este adecuado proceso de aleatorización se vio reflejado en el balance de las características basales de los pacientes en ambos grupos.

Por otro lado, es conveniente anotar que una de las principales limitaciones del estudio fue la evaluación del desenlace principal con una escala de discapacidad neurológica modificada de un estudio realizado en pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, lo que significa que esta herramienta no había sido validada para su uso en pacientes con NMM. En ese sentido, existe incertidumbre sobre si los cambios observados con esta escala realmente reflejan un beneficio en la capacidad funcional de los pacientes que padecen esta condición clínica. No obstante, la consistencia de los resultados de la escala NDS con la mejora observada en la fuerza de presión manual, el bloqueo de conducción de los nervios afectados y la capacidad funcional calificada por los pacientes, aumenta la confianza en los resultados de esta escala.

En cuanto al diseño cruzado, el estudio de Federico et al. tuvo la ventaja de establecer el cruce al segundo brazo en el día 28 (tiempo aproximado de vida media de la IgIV) o hasta el momento en el que las medidas de los pacientes regresaran a los niveles basales, esto con el fin de evitar el efecto residual o la persistencia del efecto del tratamiento previo utilizado. Otra fortaleza de este tipo de diseño, considerando la rareza de la enfermedad estudiada, es que cada sujeto del estudio actúa como su propio control, lo que no solo permite reducir el tamaño de muestra sino que también reduce la variabilidad del efecto (ya que la variabilidad dentro de cada individuo es menor que la interindividual). Por otro lado, este diseño tiene la desventaja de poder producir un efecto placebo en los participantes, consecuencia del posible desenmascaramiento del tratamiento asociado con los eventos adversos, lo que podría inducir un reporte y desempeño que favorezca esta intervención.

De este modo, la evidencia de ECA controlados por placebo sugiere que la IgIV tendría un efecto positivo en la fuerza muscular en pacientes con NMM. Específicamente, la evidencia disponible para pacientes que no han sido previamente tratados favorece el uso de la IgIV sobre desenlaces considerados clínicamente relevantes de acuerdo con lo establecido en la pregunta PICO del presente dictamen, esto es, discapacidad neurológica, fuerza muscular y bloqueo de la conducción. Si bien los estudios disponibles han utilizado un tamaño pequeño de muestra, es de notar que la NMM es una enfermedad rara, razón por la cual existen limitaciones en cuanto a la validación de escalas de discapacidad específicas para esta condición clínica y en relación a la potencia estadística para detectar diferencias en los ensayos con menor número de pacientes. Asimismo, los datos indican que los efectos de la IgIV no son duraderos, observándose una duración máxima de respuesta de 120 días en el estudio de Federico et al. Por otro lado, no fue posible identificar qué presentación de IgIV (5 % o 10 %) se había usado en cada ensayo. Finalmente, la

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 039-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE NEUROPATÍA MOTORA  
MULTIFOCAL

información revisada permitió evidenciar que la IgIV estuvo asociada con una mayor tasa de eventos adversos en comparación con el placebo; sin embargo, es de notar que todos los eventos fueron leves y tolerables, no habiéndose reportado eventos adversos serios con IgIV.



## V. DISCUSIÓN



El presente documento técnico recoge la mejor evidencia disponible hasta octubre de 2019, con relación a la eficacia y seguridad de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) en comparación con el placebo en pacientes adultos con diagnóstico de neuropatía motora multifocal (NMM). Los desenlaces de interés fueron la eficacia, en términos de no deterioro de la actividad funcional de los nervios periféricos en la electromiografía (o estudios de conducción nerviosa) y la fuerza muscular, la discapacidad, la calidad de vida, y los eventos adversos. Tras una búsqueda sistemática de literatura se identificaron dos guías de práctica clínica (GPC), una elaborada por la *American Academy of Neurology (AAN)* (Patwa et al. 2012) y otra por la *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS)*, y una revisión sistemática (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) elaborada por la *Cochrane Collaboration* (Van Schaik et al. 2005), que respondían a la pregunta PICO establecida. No se identificaron ECA publicados después de la última fecha de búsqueda de literatura de la RS de Cochrane.



Ambas GPC recomiendan el uso de IgIV en pacientes con NMM sobre la base de evidencia de ECA con limitaciones, principalmente debido al tamaño pequeño de muestra. La guía de la AAN sustentó su recomendación en 3 ECA (Léger et al. 2001; Federico et al. 2000; J. Azulay et al. 1994), mientras que la guía de la EFNS/PNS basó su recomendación en la RS de Cochrane (Van Schaik et al. 2005) que incluyó el análisis de los tres ECA previamente mencionados más un ECA adicional (Van Den Berg et al. 1995). Si bien ambas guías revisaron básicamente la misma evidencia, estas difirieron en cuanto a la fuerza de sus recomendaciones. La GPC de la AAN hizo una recomendación débil (nivel B) del uso de la IgIV, indicando una efectividad probable, mientras que la GPC de la EFNS/PNS realizó una recomendación fuerte (nivel A) de la IgIV, catalogándola como un tratamiento efectivo.



La RS de Cochrane incluyó un meta-análisis de cuatro ECA, doble ciego y controlados por placebo con un total de 46 pacientes con NMM (Léger et al. 2001; Federico et al. 2000; J. Azulay et al. 1994; Van Den Berg et al. 1995). Todos los estudios tuvieron un diseño cruzado o una variación de este tipo de diseño. En ese sentido, cada paciente proporcionó resultados para los dos tratamientos del estudio (IgIV y placebo), con excepción del estudio de Léger et al, que si bien permitió el cruce de los pacientes no respondedores, reportó resultados al finalizar el primer tratamiento. En general, los participantes recibieron IgIV a una dosis de 2 g/kg durante 5 días consecutivos una vez al mes. Además, la duración de los tratamientos asignados fue corta (uno a tres meses) y los desenlaces fueron evaluados un mes después de la última infusión. No se reportó la presentación de IgIV utilizada en cada estudio (5 % o 10 %). Los resultados mostraron que la IgIV, en comparación con placebo, se asoció con una mayor proporción de pacientes con una mejora importante en la fuerza muscular (3 ECA, 78 % [21/27] con IgIV, 4 % [1/27] con placebo; RR 11.00, IC del



95 % 2.86 a 42.25), siendo esta asociación estadísticamente significativa. Otros desenlaces como la proporción de pacientes con una mejora importante en la discapacidad (39 % con IgIV, 11% con placebo; RR 3.00, IC del 95 % 0.89 a 10.12), el cambio en la fuerza muscular (DME 1.12<sup>14</sup>, IC del 95 % -0.71 a 2.95) y la proporción de pacientes con resolución de bloqueo de conducción (21 % con IgIV, 0 % con placebo; RR 7.00, IC del 95 % 0.95 a 51.70) no alcanzaron la significancia estadística, lo que pudo deberse al pequeño tamaño de muestra (baja potencia estadística). También se reportó una mayor tasa de eventos adversos con IgIV (71 % con IgIV, 5 % con placebo; RR 10.33, IC del 95 % 2.15 a 49.77). No obstante, todos fueron clasificados como leves y transitorios. Los eventos adversos más frecuentes fueron cefalea, erupción cutánea, escalofríos y fiebre. No se reportó la ocurrencia de eventos adversos serios con IgIV. No se evaluó la calidad de vida de los pacientes.



Los resultados de la RS de Cochrane sugieren que la IgIV tiene un efecto positivo sobre la fuerza muscular de los pacientes con NMM, con hallazgos estadísticamente significativos que muestran un tamaño grande del efecto a pesar de la pequeña muestra. Si bien, no se alcanzó la significancia estadística, también se observaron efectos grandes a favor de la IgIV en la discapacidad motora y la resolución del bloqueo de conducción. En ese sentido, los resultados de la RS de Cochrane son consistentes con las recomendaciones de uso de la IgIV para el tratamiento de la NMM realizadas por las GPC revisadas.



Dado que la RS de Cochrane tuvo la limitación de meta-analizar la información de pacientes previamente tratados y respondedores a IgIV con la de pacientes nunca antes tratados, en nuestra evaluación se optó por revisar detalladamente la información del único ECA con datos disponibles para el grupo de pacientes nunca antes tratados con IgIV (Federico et al. 2000). Esto, debido a que la inclusión de pacientes respondedores a IgIV en el análisis podría influenciar el efecto del tratamiento. Los hallazgos del estudio de Federico et al., realizado en 16 pacientes, fueron concordantes con los reportados en la RS de Cochrane. En cuanto a la evaluación de la discapacidad, evaluada con la escala NDS, se reportó un empeoramiento con el placebo, equivalente a  $2.1 \pm 3.0$  puntos en la escala, y una mejora con la IgIV, equivalente a  $6.7 \pm 3.3$  puntos ( $p=0.038$ , IC del 95 % 0.59 a 18.31). En cuanto a la fuerza de presión, evaluada con un dinamómetro de mano, se reportó un empeoramiento con el placebo, equivalente a  $1.0 \pm 0.8$  kg, y una mejora con la IgIV, equivalente a  $6.4 \pm 1.9$  kg ( $p=0.0021$ , IC del 95 %: 3.34 a 10.53). En relación con el bloqueo de conducción, se reportó un empeoramiento con el placebo, equivalente a un aumento de  $13.46 \pm 6.52$  % en la reducción de la amplitud del PAMC proximal contra el distal, y una mejora con la IgIV, equivalente a una disminución de  $12.68 \pm 5.62$  % (diferencia  $21.55 \pm 11.39$  %,  $p=0.037$ ). Estos resultados además de sugerir la eficacia de la IgIV como

<sup>14</sup> De acuerdo con la metodología validada de Cohen (Cohen 1988), un valor de DME mayor o igual a 0.8 indica un efecto grande.



tratamiento de primera línea para la NMM en términos de discapacidad, fuerza muscular y bloqueo de conducción, desenlaces considerados clínicamente relevantes para la NMM, indicarían una mayor respuesta en los pacientes nunca antes tratados, lo que guarda relación con las anotaciones de la guía de la EFNS/PNS, en donde se señala que, durante el tratamiento a largo plazo, la efectividad de la IgIV disminuye.



Con respecto a la información de estudios no controlados, en la discusión de la RS de Cochrane se señala que existirían aproximadamente 94 reportes de casos o series de casos y 70 revisiones narrativas. Al respecto, se menciona que se identificó una mejoría en el deterioro de la fuerza muscular en 303 de 373 pacientes tratados con IgIV (81.2 %), y en la discapacidad en 91 de 123 pacientes tratados con IgIV (74 %) (Van Schaik et al. 2005). Con ello, los autores de la revisión concluyeron que los resultados de eficacia de los estudios no controlados eran consistentes con los resultados de los ECA incluidos en su meta-análisis. Sin embargo, esto no fue el caso para los datos de seguridad, ya que se informó una menor tasa de eventos adversos con IgIV (menor de 4 % en 2554 pacientes), en comparación con los resultados de la RS de Cochrane (71 %), basado en un estudio de farmacovigilancia posterior a la comercialización (Martin 2000).



En cuanto a la dosis óptima y los intervalos de tratamiento de la IgIV, existe información muy limitada en la literatura. En la RS de Cochrane se menciona que, en la mayoría de pacientes con NMM, el efecto de la IgIV solo dura unas pocas semanas (mejora transitoria), requiriéndose, por lo general, infusiones periódicas de IgIV (tratamiento de mantenimiento). También se describe que los regímenes de mantenimiento varían desde 0.4 g/kg una vez a la semana hasta 1-2 g/kg administrados durante 2-5 días cada mes o son guiados por la respuesta. Además se señala que si el tratamiento inicial con la IgIV es eficaz, por lo general, la terapia de mantenimiento sigue siendo efectiva durante algunos meses o incluso años. También se menciona que la efectividad tiende a disminuir durante el tratamiento prolongado, lo que conlleva a un incremento de las dosis y/o una mayor frecuencia de administración. Entre las causas probables de esta pérdida de respuesta en el tratamiento a largo plazo, se menciona una posible degeneración axonal en curso reflejada en la reducción progresiva de la amplitud del PAMC y la disminución de la fuerza muscular. Así pues, dada la variabilidad de las dosis y de los intervalos de tratamiento con IgIV utilizados en la literatura, aconsejamos que los especialistas dirijan su práctica clínica basándose en las recomendaciones de GPC elaboradas por sociedades especializadas en el manejo de enfermedades neurológicas, como la guía de la EFNS/PNS.

Por otro lado, considerando que en la práctica clínica una gran proporción de pacientes con NMM son dependientes de IgIV y requieren tratamientos regulares de IgIV para mantener una actividad funcional óptima y limitar el deterioro debido al daño y la pérdida axonal, se vio conveniente revisar la información del único ECA identificado en la búsqueda



sistemática de literatura que evaluó la eficacia y seguridad de IgIV en comparación con el placebo en pacientes con NMM (n=44) en régimen estable de IgIV  $\geq$  3 meses a un dosis de 0.4-2 g/kg cada 2-5 semanas (Hahn et al. 2013). Este fue un estudio de fase III, doble ciego, con diseño cruzado, en donde los pacientes fueron asignados a recibir aleatoriamente IgIV o placebo durante un periodo de 12 semanas. La mediana de duración del tratamiento previo con IgIV fue de 6 meses. Los resultados mostraron que el tratamiento con IgIV aumentó la fuerza de presión máxima de la mano más afectada en un promedio de 3.75 % en comparación con una disminución significativa en un promedio de 31.38 % durante el placebo (p=0.005). Al respecto, los autores manifestaron que la poca mejoría con IgIV era esperable ya que en el estudio las dosis de IgIV se habían titulado para mantener un "estado estable" de la función. Al mismo tiempo, manifestaron que el beneficio adicional con IgIV se vio reflejado en el mantenimiento de la función motora con IgIV y el deterioro de la misma con el placebo. Lo antes mencionado indica que, para el caso de los pacientes en régimen estable de IgIV, el no deterioro de la función motora es indicativo de un beneficio con IgIV.



Con respecto a la eficacia y seguridad comparativa entre las presentaciones de IgIV (5 % y 10 %), se encontró un ensayo clínico no controlado que evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la IgIV al 10% en comparación con la IgIV al 5 % en 20 pacientes adultos con NMM (Cats et al. 2008). Los resultados de este estudio mostraron que ambos productos tuvieron una eficacia y seguridad comparables en términos de fuerza muscular, evaluada mediante la escala MRC; discapacidad funcional, evaluada mediante una escala de Autoevaluación y la escala de discapacidad neurológica de Guy; y tasa de eventos adversos (40 % con IgIV al 5 % y 35 % con IgIV al 10 %). Por otro lado, los autores del estudio destacaron que una de las ventajas del uso de la presentación al 10% fue la reducción de los tiempos de infusión, reportándose un tiempo medio de infusión de 2.5 horas con la IgIV al 10% y 4.5 horas con la IgIV al 5%. Con base en esta información, consideramos que ambas presentaciones de IgIV son apropiadas para el tratamiento de la NMM, ya que ambas tienen el mismo principio activo.

En resumen, la evidencia de una RS con cuatro ECA, doble ciego, y controlados por placebo, sugiere que la IgIV es un tratamiento eficaz y seguro en los pacientes con NMM. Específicamente, esta revisión mostró que los pacientes tratados con IgIV tuvieron una mejora estadísticamente significativa en la fuerza muscular. Por otro lado, en vista de que la RS incluyó tanto pacientes nunca antes tratados como pacientes previamente tratados y respondedores a IgIV, se revisó la evidencia del único ECA realizado en pacientes nunca antes tratados, ya que el análisis conjunto podría influenciar los resultados. Este estudio mostró resultados estadísticamente significativos a favor de IgIV para todos los desenlaces antes mencionados, lo que podría sugerir una mayor respuesta con IgIV en este grupo de pacientes. Sin embargo, considerando que los efectos observados fueron consistentes para todos los ECA evaluados en la revisión y teniendo en cuenta la opinión de los expertos



internacionales, consideramos que la población de pacientes previamente tratados y respondedores a IgIV, al igual que los pacientes nunca antes tratados, podrían beneficiarse del uso de IgIV. Con respecto a los eventos adversos reportados, en general, estos fueron leves y transitorios. Los resultados antes descritos son la base de las recomendaciones de las GPC identificadas en la presente evaluación, en donde se indica el uso de la IgIV para el tratamiento de la NMM.

Si bien la evidencia presentó limitaciones, como un pequeño tamaño de muestra y un posible desenmascaramiento del tratamiento asignado asociado con los eventos adversos de la IgIV, la consistencia entre los hallazgos dentro de cada estudio y entre los estudios, aumentó la confianza en los resultados informados. Por otro lado, es importante resaltar que la NMM es una condición rara cuya única opción de tratamiento con indicación autorizada es la IgIV. En EsSalud, no se disponen de tratamientos específicos para tratar la NMM (vacío terapéutico). En ese sentido, consideramos conveniente que los pacientes con NMM se puedan beneficiar de la aprobación del uso de la IgIV, considerando además que esta es la única opción de tratamiento con indicación de uso para la NMM y que la institución cuenta con una amplia experiencia de uso de IgIV en otros trastornos inmunitarios.



## VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible hasta octubre de 2019, con relación a la eficacia y seguridad de IgIV en comparación con el placebo en pacientes adultos con diagnóstico de NMM. Los desenlaces de interés fueron la eficacia en términos de no deterioro de la actividad funcional de los nervios periféricos en electromiografía (o estudios de conducción nerviosa) y la fuerza muscular, la discapacidad, la calidad de vida y los eventos adversos.
- En resumen, la evidencia de una RS con cuatro ECA, doble ciego, y controlados por placebo, sugiere que la IgIV es un tratamiento eficaz y seguro en los pacientes con NMM. Específicamente, esta revisión mostró que los pacientes tratados con IgIV tuvieron una mejora estadísticamente significativa en la fuerza muscular. Por otro lado, en vista de que la RS incluyó tanto pacientes nunca antes tratados como pacientes previamente tratados y respondedores a IgIV, se revisó la evidencia del único ECA realizado en pacientes nunca antes tratados, ya que el análisis conjunto podría influenciar los resultados. Este estudio mostró resultados estadísticamente significativos a favor de IgIV para todos los desenlaces antes mencionados, lo que podría sugerir una mayor respuesta con IgIV en este grupo de pacientes. Sin embargo, considerando que los efectos observados fueron consistentes para todos los ECA evaluados en la revisión y teniendo en cuenta la opinión de los expertos internacionales, consideramos que la población de pacientes previamente tratados y respondedores a IgIV, al igual que los pacientes nunca antes tratados, podrían beneficiarse del uso de IgIV. Con respecto a los eventos adversos reportados, en general, estos fueron leves y transitorios. Los resultados antes descritos son la base de las recomendaciones de las GPC identificadas en la presente evaluación, en donde se indica el uso de la IgIV para el tratamiento de la NMM.
- Si bien la evidencia presentó limitaciones, como un pequeño tamaño de muestra y un posible desenmascaramiento del tratamiento asignado asociado con los eventos adversos de la IgIV, la consistencia entre los hallazgos dentro de cada estudio y entre los estudios, aumentó la confianza en los resultados informados.
- Además, es importante resaltar que la NMM es una condición rara cuya única opción de tratamiento con indicación autorizada es la IgIV. En EsSalud, no se disponen de tratamientos específicos para tratar la NMM (vacío terapéutico). En ese sentido, valoramos que los pacientes con NMM podrían beneficiarse del uso de IgIV, considerando además que esta es la única opción de tratamiento con indicación de uso para la NMM y que la institución cuenta con una amplia experiencia de uso de IgIV en otros trastornos inmunitarios.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de la inmunoglobulina intravenosa para el tratamiento de pacientes con neuropatía motora multifocal, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. La continuación de dicha aprobación está sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



## VII. RECOMENDACIONES



Se recomienda a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

Se recomienda que el uso de la IgIV no se limite al grupo de pacientes sin tratamiento previo, sino que también incluya al grupo de pacientes previamente tratados con IgIV.

Se recomienda implementar farmacovigilancia intensiva<sup>15</sup> en los pacientes tratados con inmunoglobulina intravenosa.

### Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N°1)



1. Resultados de estudios de conducción nerviosa.
2. Sustento clínico del cumplimiento de los criterios de diagnóstico clínico de la NMM.
3. Resultados de detección de anticuerpos antiGM1 del tipo IgM (opcional).
4. Resultados de determinación de proteínas del líquido cefalorraquídeo (< 1 g/L) (opcional).
5. Resultados de imagen por resonancia magnética con hiperintensidad del plexo braquial en T2 (opcional).
6. Resultados de diagnóstico diferencial que incluya la enfermedad de motoneurona o esclerosis lateral amiotrófica.
7. Reporte de evaluación de fuerza muscular con escala MRC (ver Anexo N° 2).



<sup>15</sup> Consiste en obtener información de sospechas de reacciones adversas a productos farmacéuticos de manera sistemática, generalmente con respecto a un producto farmacéutico (o grupos de productos farmacéuticos), o a una determinada enfermedad durante un tiempo específico (Fuente: <http://www.digemid.minsa.gob.pe>).

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Azulay, J-Ph, P. Rihet, J. Pouget, F. Cadot, O. Blin, J. Boucraut, and G. Serratrice. 1997. "Long Term Follow up of Multifocal Motor Neuropathy with Conduction Block under Treatment." *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 62: 391–94. doi:10.1136/jnnp.62.4.391.

Azulay, JP, O Blin, J Pouget, J Boucraut, F Billé-Turc, G Carles, and G Serratrice. 1994. "Intravenous Immunoglobulin Treatment in Patients with Motor Neuron Syndromes Associated with Anti-GM1 Antibodies: A Double- Blind, Placebo-Controlled Study." *Neurology* 44 (3 Pt 1): 429–32. doi:10.1212/WNL.44.3.

Baumann, Andreas, Christian W. Hess, and Matthias Sturzenegger. 2009. "IVIg Dose Increase in Multifocal Motor Neuropathy: A Prospective Six Month Follow-Up." *Journal of Neurology* 256: 608–14. doi:10.1007/s00415-009-0130-0.



Brainina, M., M. Barnesb, J.-C. Baronc, N. E. Gilhusd, R. Hughese, K. Selmajf, and G. Waldemar. 2004. "Guidance for the Preparation of Neurological Management Guidelines by EFNS Scientific Task Forces - Revised Recommendations 2004\*." *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies* 11: 577–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11784337>.

Cats, E. A., W. L. Van Der Pol, S. Piepers, N. C. Notermans, R. M. Van Den Berg-Vos, and L. H. Van Den Berg. 2008. "New Liquid Intravenous Immunoglobulin (10% IVIg) for Treatment of Multifocal Motor Neuropathy: A Prospective Study of Efficacy, Safety and Tolerability." *Journal of Neurology* 255: 1598–99. doi:10.1007/s00415-008-0979-3.



Cohen, Jacob. 1988. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd editio. Lawrence Erlbaum Associates.

DIGEMID - MINSA. 2019. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." *DIGEMID Website*. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Dyck, Peter James, Peter C. O'Brien, Karen F. Oviatt, Robert P. Dinapoli, Jasper R. Daube, John D. Bartleson, Bahram Mokri, Thomas Swift, Phillip A. Low, and Anthony J. Windebank. 1982. "Prednisone Improves Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy More than No Treatment." *Annals of Neurology* 11: 136–41. doi:10.1002/ana.410110205.

EFNS/PNS. 2010. "European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on Management of Multifocal Motor Neuropathy. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - First Revis." *Journal of the Peripheral Nervous System* 15: 295–301. doi:10.1111/j.1529-8027.2010.00290.x.

European Medicines Agency. 2019. "Find Medicines." <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

Feasby, Tom, Brenda Banwell, Timothy Benstead, Vera Brill, Melissa Brouwers, Mark



Freedman, Angelika Hahn, et al. 2007. "Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Neurologic Conditions." *Transfusion Medicine Reviews* 21 (SUPPL. 1): 57–107. doi:10.1016/j.tmr.2007.01.002.

Federico, P., D.W. Zochodne, A.F. Hahn, W.F. Brown, and T.E. Feasby. 2000. "Multifocal Motor Neuropathy Improved by IVIg. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study." *Neurology* 55: 1256–1262.

Fergusson, Dean, Brian Hutton, Michael Sharma, Alan Tinmouth, Kumanan Wilson, D. William Cameron, and Paul C. Hebert. 2005. "Use of Intravenous Immunoglobulin for Treatment of Neurologic Conditions: A Systematic Review." *Transfusion* 45: 1640–57. doi:10.1111/j.1537-2995.2005.00581.x.

Hahn, Angelika F., Said R. Beydoun, Victoria Lawson, MyungShin Oh, Victoria G. Empson, Heinz Leibl, Leock Y. Ngo, David Gelmont, and Carol L. Koski. 2013. "A Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin in Multifocal Motor Neuropathy." *Journal of the Peripheral Nervous System* 18: 321–30. doi:10.1111/jns.12046.



Harschnitz, Oliver, Bas A. Jongbloed, Hessel Franssen, Dirk C.G. Straver, W. Ludo Van Der Pol, and Leonard H. Van Den Berg. 2014. "MMN: From Immunological Cross-Talk to Conduction Block." *Journal of Clinical Immunology* 34 (SUPPL. 1): 112–19. doi:10.1007/s10875-014-0026-3.

Haute Autorité de Santé. 2007. "Tegeline 50mg/ml, Powder and Solvent for Solution for Infusion."

Jinka, Madhavi, and Vinay Chaudhry. 2014. "Treatment of Multifocal Motor Neuropathy." *Current Treatment Options in Neurology* 16 (269). doi:10.1007/s11940-013-0269-y.



Kallenberg, C. G.M. 2007. "A 10% Ready-to-Use Intravenous Human Immunoglobulin Offers Potential Economic Advantages over a Lyophilized Product in the Treatment of Primary Immunodeficiency." *Clinical and Experimental Immunology* 150: 437–41. doi:10.1111/j.1365-2249.2007.03520.x.

Lange, Dale, and Jessica Robinson-Papp. 2019. "Multifocal Motor Neuropathy." In *UpToDate*, edited by Jeremy M Shefner and April F Eichler. Waltham, MA: UpToDate.

Léger, Jean Marc, Ousmane Alfa Cissé, Dario Cocito, Jean Marie Grouin, Haider Katifi, Eduardo Nobile-Orazio, Rabye Ouaja, et al. 2019. "IqYmune® Is an Effective Maintenance Treatment for Multifocal Motor Neuropathy: A Randomised, Double-Blind, Multi-Center Cross-over Non-Inferiority Study vs Kiovig®—The LIME Study." *Journal of the Peripheral Nervous System* 24: 56–63. doi:10.1111/jns.12291.

Léger, Jean Marc, Bénédicte Chassande, Lucile Musset, Vincent Meininger, Pierre Bouche, and Nicole Baumann. 2001. "Intravenous Immunoglobulin Therapy in Multifocal Motor Neuropathy: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study." *Brain* 124: 145–53. doi:10.1093/brain/124.1.145.

Léger, Jean Marc, K. Viala, F. Cancalon, T. Maisonobe, B. Gruwez, T. Waegemans, and P. Bouche. 2008. "Intravenous Immunoglobulin as Short- and Long-Term Therapy of Multifocal

Motor Neuropathy: A Retrospective Study of Response to IVIg and of Its Predictive Criteria in 40 Patients." *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 79: 93–96. doi:10.1136/jnnp.2007.121756.

Martin, TD. 2000. "Safety and Tolerability of Intravenous Immunoglobulins." In *Treatment of Neurological Disorders with Intravenous Immunoglobulins.*, edited by G Said, 181–191. London: Martin Duntiz.

Medical Research Council. 1976. "Aids to the Examination of the Peripheral Nervous System." London. <https://mrc.ukri.org/documents/pdf/aids-to-the-examination-of-the-peripheral-nervous-system-mrc-memorandum-no-45-superseding-war-memorandum-no-7/>.

MINSA. 2018. "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Para El Sector Salud. Resolución Ministerial N° 1361-2018/MINSA." Lima, Perú.

NHS Scotland. 2009. "Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use. Second Edition." Edinburgh. [www.nsd.scot.nhs.uk](http://www.nsd.scot.nhs.uk).

Patwa, H S, V Chaudhry, H Katzberg, AD Rae-Grant, and YT So. 2012. "Evidence-Based Guideline: Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Neuromuscular Disorders." *Neurology* 78: 1009–15. doi:10.1212/WNL.0b013e31824de293.

Shea, BJ, BC Reeves, G Wells, M Thuku, C Hamel, J Moran, D Moher, et al. 2017. "AMSTAR 2: A Critical Appraisal Tool for Systematic Reviews That Include Randomised or Non-Randomised Studies of Healthcare Interventions, or Both." *BMJ* 358 (j4008).

Sistema SAP - EsSalud. 2019. "Sistema Informático SAP - EsSalud."

Terenghi, F., A. Cappellari, A. Bersano, M. Carpo, S. Barbieri, and Eduardo Nobile-Orazio. 2004. "How Long Is IVIg Effective in Multifocal Motor Neuropathy?" *Neurology* 62: 666–68. doi:10.1212/01.WNL.0000110185.23464.A1.

U.S. Food and Drug Administration. 2019. "FDA Approved Drug Products." <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.

Van Asseldonk, J. T.H., L. H. Van Den Berg, S. Kalmijn, R. M. Van Den Berg-Vos, C. H. Polman, J. H.J. Wokke, and H. Franssen. 2006. "Axon Loss Is an Important Determinant of Weakness in Multifocal Motor Neuropathy." *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 77: 743–47. doi:10.1136/jnnp.2005.064816.

Van Den Berg-Vos, R. M., H. Franssen, J. H.J. Wokke, and L. H. Van Den Berg. 2002. "Multifocal Motor Neuropathy: Long-Term Clinical and Electrophysiological Assessment of Intravenous Immunoglobulin Maintenance Treatment." *Brain* 125: 1875–86. doi:10.1093/brain/awf193.

Van den Berg, L. H. 1998. "The Long-Term Effect of Intravenous Immunoglobulin Treatment in Multifocal Motor Neuropathy." *Brain* 121: 421–28.

Van Den Berg, L. H., H. Kerkhoff, P. L. Oey, H. Franssen, I. Mollee, M. Vermeulen, F. G.I.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 039-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE NEUROPATÍA MOTORA  
MULTIFOCAL



Jennekens, and J. H.J. Wokke. 1995. "Treatment of Multifocal Motor Neuropathy with High Dose Intravenous Immunoglobulins: A Double Blind, Placebo Controlled Study." *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 59: 248–52. doi:10.1136/jnnp.59.3.248.

Van Schaik, In, Lh Van Den Berg, R De Haan, and M Vermeulen. 2005. "Intravenous Immunoglobulin for Multifocal Motor Neuropathy (Review)." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2. doi:10.1002/14651858.CD004429.pub2.www.cochranelibrary.com.

Vucic, Steve, Kristin R. Black, Peter Siao Tick Chong, and Didier Cros. 2004. "Multifocal Motor Neuropathy: Decrease in Conduction Blocks and Reinnervation with Long-Term IVIg." *Neurology* 63: 1264–69. doi:10.1212/01.WNL.0000140497.85952.FA.



## IX. ANEXOS

### ANEXO N° 1 – Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir inmunoglobulina intravenosa debe cumplir con los siguientes criterios clínicos, los cuales deben ser acreditados por el médico tratante\* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016:

<b>Diagnóstico/condición de salud</b>	Pacientes adultos con diagnóstico de neuropatía motora multifocal
<b>Grupo Etario</b>	18 años o más
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</b>	1. Paciente con diagnóstico definitivo o probable de neuropatía motora multifocal, según los criterios recomendados por la EFNS/PNS (ver Tablas 3, 4, 5 y 6 de la sección de Aspectos Generales) (EFNS/PNS 2010).
<b>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de la solicitud del medicamento</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Resultados de estudios de conducción nerviosa.</li> <li>2. Sustento clínico del cumplimiento de los criterios de diagnóstico clínico de la NMM.</li> <li>3. Resultados de detección de anticuerpos antiGM1 del tipo IgM (opcional).</li> <li>4. Resultados de determinación de proteínas del líquido cefalorraquídeo (&lt; 1 g/L) (opcional).</li> <li>5. Resultados de imagen por resonancia magnética con hiperintensidad del plexo braquial en T2 (opcional).</li> <li>6. Resultados de diagnóstico diferencial que incluya la enfermedad de motoneurona o esclerosis lateral amiotrófica.</li> <li>7. Reporte de evaluación de fuerza muscular con escala MRC (ver Anexo N° 2).</li> </ol>



 <p><b>Presentar la siguiente información debidamente documentada al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESALUD-2016</b></p>	<p>Informe a ser enviado cada 6 meses durante los dos primeros años y posteriormente cada 12 meses (Anexo N° 07), adjuntando la siguiente información clínica:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Resultados de estudios de conducción nerviosa.</li> <li>2. Resultados de la examinación clínica.</li> <li>3. Resultados de detección de anticuerpos antiGM1 del tipo IgM (opcional).</li> <li>4. Resultados de determinación de proteínas del líquido cefalorraquídeo (&lt; 1 g/L) (opcional).</li> <li>5. Resultados de imagen por resonancia magnética con hiperintensidad del plexo braquial en T2 (opcional).</li> <li>6. Reporte de eventos adversos.</li> <li>7. Reporte de evaluación de fuerza muscular con escala MRC (ver Anexo N° 2).</li> </ol>
 <p><b>Criterios para la suspensión del medicamento</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. En caso de deterioro clínico y/o neurofisiológico a pesar de uso de IgIV durante 6 meses.</li> </ol>

\* El médico solicitante debe pertenecer a la especialidad de neurología.



**ANEXO N° 2 – Escala de fuerza muscular del MRC\***

Puntuación	Función motora
0	Sin contracción muscular
1	Esbozo de contracción muscular
2	Movimiento activo eliminando gravedad
3	Movimiento activo contra gravedad
4	Movimiento activo contra gravedad y algo de resistencia
5	Fuerza normal

\*Se evalúa la fuerza de cinco músculos o grupos musculares en cada brazo (aquellos involucrados en la abducción del hombro, flexión del codo, extensión del codo, flexión de la muñeca y extensión de la muñeca) y de cinco músculos o grupos musculares en cada pierna (aquellos involucrados en la flexión de la cadera, flexión de la rodilla, la extensión de la rodilla, la flexión dorsal del tobillo y la flexión plantar del tobillo). Puntuación máxima 100 puntos (Van Den Berg-Vos et al. 2002; Medical Research Council 1976).



## X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

**Tabla 1.** Estrategia de Búsqueda para ensayos clínicos en PUBMED

Búsqueda	Estrategia	Ítems encontrados
#5	Search #3 AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] NOT systematic[sb]) AND ("2007/03/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT])	34
#4	Search #3 AND (systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp])	11
#3	Search #1 AND #2	479
#2	Search (((intravenous[Title/Abstract] OR "IV"[Title/Abstract]) AND immunoglobulin*[Title/Abstract]) OR "IVlg"[Title/Abstract] OR "Immunoglobulins"[MeSH Terms] OR "Immunoglobulins, Intravenous"[MeSH Terms])	862748
#1	Search ("multifocal motor neuropathy"[Title/Abstract])	741

Fecha de Búsqueda: 07 de junio de 2019

