



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 030-DETS-IETSI-2022

EFICACIA Y SEGURIDAD DE ECALANTIDA EN EL TRATAMIENTO DE LOS ATAQUES AGUDOS EN PACIENTES CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN -
IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Agosto, 2022

 **EsSalud**
Comprometidos *contigo*

IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Vladimir Ernesto Santos Sanchez – gerente (e), 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. José Alfredo Zavala Loayza - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Yuani Miriam Roman Morillo – equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
5. Akram Abdul Hernández Vásquez — equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Javier Rolando Pérez Rojas – médico inmunólogo, Hospital Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

El consultor en aspectos clínicos y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología evaluada.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI – EsSalud. Eficacia y seguridad de ecalantida en el tratamiento de los ataques agudos en pacientes con angioedema hereditario. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 030-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

CHMP	Comité evaluador de la <i>European Medicine Agency</i>
C1-INH	inhibidor de C1 esterasa
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
Dosis A	Dosis inicial
Dosis B	Dosis de repetición
EA	Evento adverso
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EV	Endovenosa
FAAN	<i>Food Allergy and Anaphylaxis Network</i>
FDA	<i>Food Drug Administration</i>
GPC	Guía de Práctica Clínica
HAE	<i>Hereditary angioedema</i>
MID	Diferencia mínimamente importante
MSCS	<i>Mean Symptom Complex Score</i>
NIAID	<i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i>
PFC	Plasma fresco congelado
SC	Subcutáneo
SUAC	<i>Severe upper airway compromise</i>
TEAE	Eventos adversos emergentes con el tratamiento
TOS	<i>Treatment Outcome Score</i>
VAS	Escala visual análoga
WAO	World Allergy Organization



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	8
	A. ANTECEDENTES	8
	B. ASPECTOS GENERALES	9
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ECALANTIDA.....	11
III.	METODOLOGÍA	16
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	16
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	16
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	16
IV.	RESULTADOS.....	18
	A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA.....	19
	B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	20
	i. Guías de práctica clínica	20
	ii. Ensayos clínicos	22
	iii. Estudios observacionales	29
	iv. Ensayos clínicos en curso o no publicados	33
V.	DISCUSIÓN	35
VI.	CONCLUSIONES.....	39
VII.	RECOMENDACIONES	40
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
IX.	ANEXO	44
	ANEXO N° 1. Condiciones de uso	44
	ANEXO N° 2. Formato de Solicitud/Autorización de Uso de Ecalantida	45
X.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	46



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El angioedema hereditario (HAE, sigla del inglés *hereditary angioedema*) es una enfermedad genética rara asociada con el déficit del inhibidor de C1 esterasa (C1-INH), el cual controla una cascada de reacciones, incluida la vasodilatación descontrolada de los tejidos mucocutáneos. En momentos de estrés, los pacientes con HAE sufren de edema e hinchazón localizada, a consecuencia de una insuficiente inhibición del C1-INH. La hinchazón usualmente aparece en la submucosa de boca, intestinos y las vías aéreas, lo que causa dificultad para respirar (con asfixia potencial) y dolor severo en el estómago. La hinchazón también afecta a tejidos profundos (dermis y tejido subcutáneo); causando importante afección en las manos, pies o genitales.
- Actualmente, en EsSalud no se cuenta con una opción terapéutica eficaz y segura, para ofrecer a los pacientes que sufren un ataque agudo de angioedema. Así, los pacientes son tratados con terapia de soporte, que incluye la administración de antieméticos, opioides o plasma fresco congelado. Sin embargo, ninguna de estas medidas ha demostrado su eficacia en el manejo de los ataques agudos de HAE, con el riesgo de progresión a una obstrucción de las vías aéreas en caso de los ataques laríngeos, o someterse a una cirugía innecesaria en caso de los ataques abdominales.
- El ecalantida es una proteína recombinante que bloquea a la calicreína plasmática y con ello la producción de bradiquinina, agente causante del aumento de la permeabilidad vascular. El ecalantida tiene aprobación de comercialización en Estados Unidos por la FDA (siglas del inglés Food and Drug Administration), pero la agencia solicitó un estudio a mayor plazo para obtener información adicional sobre la seguridad del uso a largo plazo de ecalantida. En Europa, ecalantida no tiene autorización de comercialización por la EMA (siglas del inglés European Medicines Agency). El fabricante retiró su solicitud de aprobación antes que culminara la evaluación y hasta ese entonces, la EMA era de la opinión de que los beneficios de ecalantida no superaban a los riesgos.
- Así, el objetivo del presente dictamen es evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de uso de ecalantida en el tratamiento de los ataques agudos del HAE.
- La búsqueda de la literatura científica identificó dos guías de práctica clínica (GPC) desarrolladas por la Canadian Hereditary Angioedema Network y la World Allergy Organization (WAO)/European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI); dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III controlados con placebo (EDEMA3 y EDEMA4), un estudio de extensión de etiqueta abierta (DX-88/19), un estudio observacional no concluido (DX-88/24), y un registro en ClinicalTrials.gov de un estudio observacional de seguridad.



- Las GPC consultadas recomiendan el uso de ecalantida en casos agudos, solo que debido al riesgo de anafilaxia, debe ser administrado solo por un personal de salud especializado en el manejo de la anafilaxia.
- Los ECA EDEMA3 y EDEMA4 apoyan la eficacia de ecalantida en el tratamiento de los ataques agudos de HAE frente a placebo. En ambos ensayos se observó una diferencia a favor de ecalantida en la mediana del puntaje a las 4 horas del TOS (siglas del inglés *Treatment Outcome Score*) y la media del cambio del puntaje a las 4 horas del MSCS (siglas del inglés *Mean Symptom Complex Score*). En términos del TOS, los resultados del estudio EDEMA3 (ecalantida vs. placebo: 50.0 vs. 0.00; $p=0.004$) fueron generalmente comparables a los resultados del estudio EDEMA4 (ecalantida vs. placebo: 50.0 vs. 0.0; $p=0.003$). Igualmente, la mediana del puntaje del cambio del MSCS a las 4 horas, respecto al basal, favoreció al grupo de ecalantida comparado con placebo y fueron consistentes en ambos estudios, en el estudio EDEMA3 (ecalantida vs. placebo: -1.00 vs. -0.50; $p=0.01$) y en el estudio EDEMA4 (ecalantida vs. placebo: -1.0 vs. 0.0; $p=0.01$). En el estudio EDEMA3, el promedio del puntaje TOS a las 4 horas en el grupo de ecalantida fue de 46.8 ± 59.3 y de 21.3 ± 69.0 en el grupo placebo. Asimismo, el promedio del cambio en el puntaje de MSCS respecto al basal fue de -0.88 ± 1.11 y de -0.51 ± 0.68 para el grupo placebo. En cuanto al estudio EDEMA4, el promedio del cambio en el puntaje de MSCS respecto al basal fue de -0.8 ± 0.6 y de -0.4 ± 0.8 para el grupo placebo. Además, el promedio del puntaje TOS a las 4 horas en el grupo de ecalantida fue de 53.4 ± 49.7 y en el grupo placebo de 8.1 ± 63.2 . Ambos valores puntuales en el promedio del TOS a las 4 horas y el cambio del MSCS a las 4 horas, obtuvieron valores por encima de los MCID (mínima diferencia clínicamente importante) estimados en el estudio de validación (TOS >30 y diferencia del MSCS >0.3). Asimismo, los datos mostrados en el estudio DX-88/19 sugieren que no habría algún cambio importante en el estimado del efecto del tratamiento con ecalantida en ataques subsecuentes de HAE.
- Respecto a la seguridad de ecalantida, los datos estiman una tasa alrededor del 5 % de reacciones de anafilaxia. Asimismo, todos los casos identificados fueron resueltos sin dejar secuelas o fatalidades y usando medicación accesible. La evaluación de la FDA y el reporte de Craig et al. estimaron un número comparable de reacciones de anafilaxias (entre 4 % - 5 %). Todas ocurrieron dentro de la primera hora de la administración y respondieron al uso de corticoides, epinefrina, antihistamínicos y oxígeno suplementario sin fatalidades o secuelas.
- La evidencia revisada muestra que ecalantida ofrece beneficio, respecto a placebo, en el tratamiento de los ataques agudos de HAE, pero con un riesgo importante de sufrir una reacción de anafilaxia. Sin embargo, todos los pacientes



que sufrieron esta reacción de anafilaxia pudieron ser manejados con medicación disponible y sin dejar secuelas o provocar la muerte. Además, en el contexto nacional, no existe disponible un tratamiento basado en evidencia para ofrecer a un paciente que sufre un ataque agudo de HAE, el cual puede poner en riesgo su vida por obstrucción de las vías aéreas o someterlo a procedimientos riesgosos innecesarios. Por último, debido a la condición de enfermedad rara, son pocos los pacientes que sufren HAE y la mayoría tienden a buscar atención en centros especializados.

- Para el presente dictamen se tomó en cuenta que: i) Dado que la HAE es una enfermedad rara, el número de pacientes que sufre de un ataque agudo de HAE sería muy pequeño; ii) en EsSalud, no existe una alternativa de tratamiento para los ataques agudos de HAE (vacío terapéutico); iii) las GPC evaluadas recomiendan el uso de ecalantida, como una alternativa más, en el control de los ataques agudos de HAE; iv) los resultados de los ECA EDEMA3 y EDEMA4 sugieren que ecalantida tiene mayor eficacia (cambio clínicamente significativo de las puntuaciones TOS y MSCS) que placebo, en el tratamiento de los ataques moderados y severos de HAE; v) los resultados del estudio DX-88/19, sugieren que ecalantida podría ser eficaz en ataques subsecuentes y vi) aunque ecalantida tiene el riesgo de precipitar una reacción de anafilaxia en aproximadamente el 4 - 5 %, todos los casos fueron manejados con medicación disponible, sin procedimientos invasivos y sin dejar secuelas o provocar la muerte. Por ello, su uso está recomendado exclusivamente en centros hospitalarios especializados en el manejo de estos pacientes. Se concluye que ecalantida puede ser una alternativa en el tratamiento de los pacientes que sufren un ataque agudo de HAE de gravedad moderada a severa dentro del ámbito hospitalario.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI aprueba el uso de ecalantida para el tratamiento de los ataques agudos en pacientes con HAE, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años 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.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de ecalantida como tratamiento de los ataques agudos del angioedema hereditario (HAE, sigla del inglés hereditary angioedema). De esta manera, el Dr. Javier Rolando Pérez Rojas, médico especialista en inmunología y alergología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, la solicitud de uso del producto farmacéutico ecalantida, según la siguiente pregunta PICO inicial:

Tabla 1. Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Almenara

Población	Pacientes con ataques o crisis aguda de angioedema hereditario
Intervención	Ecalantida: 30 mg (3 ml) administrados en forma subcutánea en tres inyecciones (10 mg, 1 ml)
Comparador	Ácido tranexámico por vía intravenosa, la ampolla 1 g/10 ml se debe diluir en 10 ml de cloruro de sodio al 9 % y se administra en un lapso de tiempo de 10 minutos cada 8 horas y observar en el establecimiento de salud
Desenlaces	Evitar la discapacidad generada por la persistencia de crisis agudas con mala respuesta al tratamiento instaurado Mejora del puntaje del resultado con el tratamiento (Treatment Outcome Score), disminuye la severidad de los síntomas según la puntuación de la severidad compleja media de síntomas (MSCS) (Symptom Complex Severity Score) y el tiempo de mejora clínica Reducir la duración del episodio agudo o crisis de HAE tipo I y II Reducir el riesgo de complicaciones asociadas al angioedema prolongado sobre todo si es en vías aéreas o en vísceras abdominales

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con el médico especialista, Dr. Javier Rolando Pérez Rojas, además de los representantes del equipo técnico del IETSI. En esta reunión, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad de los pacientes asegurados con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. De esta manera la versión de la pregunta PICO es la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista

P	Pacientes mayores de 12 años con ataques agudos de angioedema hereditario
I	Ecalantida subcutáneo como tratamiento hospitalario
C	Ácido tranexámico por vía intravenosa
D	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eficacia: reducción de la severidad (a través de MSCS, TOS), mortalidad, ingreso a cuidados intensivos 2. Seguridad: eventos adversos, anafilaxia 3. Calidad de vida

TOS: Treatment Outcome Score; MSCS: Symptom Complex Severity Score

Después de la revisión de las fichas técnicas publicadas en la página web de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) acerca del producto ácido tranexámico, se determinó que no tiene autorización de comercialización para su uso en los ataques agudos de HAE. Por ello, en una segunda reunión técnica con el médico especialista, Dr. Javier Pérez Rojas y representantes del equipo técnico del IETSI, se discutió sobre el comparador más adecuado en el contexto nacional; estableciéndose como pregunta PICO final revalidada, la siguiente:


Tabla 3. Pregunta PICO final revalidada con el especialista

P	Pacientes mayores de 12 años con ataques agudos de angioedema hereditario
I	Ecalantida subcutáneo como tratamiento hospitalario
C	Terapia de soporte (antieméticos, opioides, PFC) o placebo
O	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eficacia: reducción de la severidad (a través de MSCS, TOS), mortalidad, ingreso a cuidados intensivo 2. Seguridad: eventos adversos, anafilaxia 3. Calidad de vida


PFC: plasma fresco congelado; TOS: Treatment Outcome Score; MSCS: Mean Symptom Complex Severity Score

B. ASPECTOS GENERALES


El HAE es una enfermedad genética rara (autosómica dominante), caracterizada por episodios recurrentes de angioedema sin urticaria, que afecta principalmente la piel y mucosas de las vías respiratorias superiores y tracto gastrointestinal (Zuraw 2008). Se desconoce cuál es la prevalencia de esta enfermedad en el Perú, pero a nivel mundial se reporta que el HAE afecta aproximadamente a una de cada 50,000 a 150,000 personas (Roche 2005; Zuraw 2008).



El HAE está asociado con el déficit cuantitativo (concentración) o cualitativo (funcional) de la proteína perteneciente a la familia de inhibidores de las proteasas de serina, llamada inhibidor de C1 esterasa (C1-INH) (Gompels 2002). Esta deficiencia es causada por mutaciones del C1-INH localizado en el cromosoma 11q y es heredada como un rasgo autosómico dominante (Tarzi 2007). El C1-INH regula la activación del complemento, el sistema de coagulación y es un inhibidor principal de la calicreína plasmática. El sistema calicreína-quinina es una cascada proteolítica compleja que combina la iniciación de las vías inflamatoria y de coagulación (Kaplan 2010). Una parte crítica de esta vía es la conversión del quininógeno a bradiquinina por medio de la proteasa calicreína. En el HAE, no existe una regulación normal de la actividad de la calicreína (van Geffen 2012). Durante un ataque agudo de angiodema, la actividad de la calicreína no está controlada y resulta en una producción excesiva de bradiquinina. La bradiquinina es un vasodilatador el cual se cree es responsable de los síntomas característicos del HAE de hinchazón localizada, inflamación y dolor (Zuraw 2008).



Los ataques agudos de angioedema son al inicio indoloros y no pruriginosos; sin embargo, se pueden convertir en extremadamente dolorosos e incapacitantes. La hinchazón puede afectar la cara y las vías aéreas superiores, la mucosa intestinal, los genitales y las extremidades (Reshef 2013). Los ataques alcanzan su pico máximo alrededor de las 24 horas posteriores a su inicio y pueden durar varios días. Aunque la hinchazón se resuelve espontáneamente en dos a cuatro días, el edema laríngeo puede causar una asfixia mortal por obstrucción de la vía aérea (Bork 2012), y el dolor abdominal de los ataques gastrointestinales pueden ser incapacitantes o conducir a una cirugía innecesaria (Bork 2006).



La mayoría de los casos de HAE se pueden clasificar como tipo I (80 %) o tipo II (20 %). Los pacientes con HAE tipo I tienen niveles insuficientes de C1-INH; los pacientes con HAE tipo II tienen cantidades suficientes pero el C1-INH no es activo sobre la calicreína (no funcional) (Germenis 2016). Un menor número de pacientes sufren de HAE a pesar de tener niveles normales y funcionales de C1-INH, son conocidos como HAE tipo III y están asociados con mutaciones en el gen F12 (Bork 2020). Las consecuencias de estas mutaciones son poco entendidas y se cree que afectan al procesamiento de la precalicreína. El diagnóstico clínico de un ataque agudo de HAE debe incluir la medición de las concentraciones de C4 y C1-INH (concentración y funcionalidad). La combinación de bajos niveles de C4 y C1-INH tiene una especificidad del 98 % para el HAE causada por deficiencia de C1-INH (Gompels 2002; Tarzi 2007).

Actualmente, el tratamiento de los ataques agudos del HAE tipo I y II tienen como objetivo limitar la duración y la severidad de un ataque por medio de la suplementación de concentraciones insuficientes o no funcionales de C1-INH, o la provisión de proteínas inhibitoras funcionales en caso de C1-INH no funcionales (Bowen 2011 y Riedl 2011). Antes de tener disponibles estos recursos terapéuticos, se hacía uso del plasma fresco congelado (PFC). El PFC es un producto derivado de la sangre que contiene C1-INH; con potenciales problemas de seguridad y de eficacia incierta (Prematta 2007). El PFC

si no es inactivado apropiadamente puede transmitir un alto número de patógenos, y el nivel de evidencia sobre la efectividad del PFC en el tratamiento de los ataques agudos de HAE es bajo (Prematta 2007). También contiene sustratos potenciales para la generación adicional de bradiquinina y en teoría podría empeorar los ataques de angioedema (Longhurst 2005). En el ámbito internacional existen disponibles estos tipos de opciones terapéuticas para el HAE agudo, que incluyen a C1-INH en forma de concentrado preparado a partir del plasma o como proteína recombinante (Johnson 2018; Longhurst 2018), antagonista de los receptores de bradiquinina; y ecalantida, que es un péptido recombinante.



A pesar de que en el mundo existen varias opciones para el tratamiento de los ataques agudos de HAE, en EsSalud, las opciones permanecen limitadas y actualmente no se cuenta con alguna opción terapéutica, para ofrecer a los pacientes que sufren un ataque agudo de HAE. Así, los médicos deben emplear medidas poco efectivas o no evaluadas formalmente, como el uso de analgésicos y antieméticos, o realizar una intubación en caso el paciente presente obstrucción de las vías aéreas. También se menciona el uso de PFC, pero la información que lo sustenta son series de casos; además, debido a que no existen sugerencias expresadas por los expertos clínicos que señalan que es difícil determinar la cantidad de unidades de PFC necesarias para proveer de una cantidad suficiente de C1-INH, además de que también contienen sustratos para la generación adicional de bradiquinina y esto en teoría podría empeorar los ataques de angioedema (Prematta 2007). Los especialistas de EsSalud señalan que, en la actualidad, no cuentan con una alternativa recomendada para tratar a los pacientes que sufren un ataque de HAE y solo cuentan con terapia de soporte que no cuenta con evidencia respecto a su eficacia; encontrándose en un escenario de vacío terapéutico. Por ello, los especialistas sugieren que, para estos pacientes, ecalantida permitiría controlar los ataques agudos.



Por ello, el objetivo del presente dictamen es evaluar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de ecalantida en el tratamiento de los ataques agudos de HAE en comparación con la terapia de soporte o placebo.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ECALANTIDA

La ecalantida (Kalbitor™) es un inhibidor recombinante de la calicreína plasmática humana compuesto por una proteína de 60 aminoácidos que es producida en las células de la levadura *Pichia pastoris* mediante tecnología de ADN recombinante (Lehmann 2008). Se presenta como una solución isotónica incolora en un vial con una concentración de 10 mg/1 ml de ecalantida (FDA 2014).

La ecalantida actúa mediante el bloqueo de la actividad de la calicreína plasmática al unirse a ella con alta especificidad. Normalmente, el C1-INH regula la actividad de la calicreína, pero en los pacientes con HAE, su función esta disminuida o ausente y por

ello la actividad de la calicreína no es controlada y conlleva a una amplia liberación de bradiquinina. Por su lado, la bradiquinina aumenta la permeabilidad vascular y consecuente hinchazón característica de los ataques agudos de HAE (FDA 2014).

La FDA aprobó en 2009 el uso de ecalantida para el tratamiento de los ataques agudos del HAE en pacientes >12 años. La dosis recomendada de ecalantida es 30 mg (3 ml), administrados por vía subcutánea (tres viales de 10 mg/1 ml). Si el ataque persiste, se puede administrar una dosis adicional de 30 mg en un periodo de 24 horas (FDA 2014).

En la etiqueta de autorización de la FDA, revisada en 2014, se anuncia la siguiente advertencia respecto a la ecalantida: reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia (FDA 2014). Se indica que la anafilaxia ha ocurrido en el 4 % de los pacientes tratados con ecalantida. Igualmente, se menciona que debido a este riesgo, la ecalantida debe ser administrada por un profesional de la salud y en un centro equipado para el manejo de la anafilaxia y el HAE. Además, debido a la similitud entre los síntomas de hipersensibilidad y los de un ataque agudo de HAE, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados debido a reacciones de hipersensibilidad. Los síntomas asociados con reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia incluyen: malestar pectoral, enrojecimiento de la cara, edema faríngeo, prurito, rinorrea, estornudos, congestión nasal, irritación de la garganta, urticaria, sibilancias e hipotensión. Estas reacciones ocurrieron dentro de la primera hora después de la administración de la ecalantida.

Cabe precisar que, en el año 2009, cuando la ecalantida fue evaluada por la FDA, no existían opciones disponibles para los ataques agudos de HAE. En ese entonces, solo se contaba con opiáceos para el dolor, antieméticos para las náuseas y la intubación para la obstrucción de la vía aérea. Los datos sobre la eficacia y seguridad de la ecalantida en los ataques agudos de la HAE provienen de los mismos estudios que se disponen actualmente y que serán descritos en detalle en la sección de estudios primarios. Brevemente, ecalantida fue evaluado en dos ECA, fase III, doble ciego (EDEMA3 y EDEMA4) en 168 pacientes con HAE (FDA 2009). Los pacientes que sufrieron un ataque agudo de HAE, en cualquier localización anatómica y con al menos un síntoma de intensidad moderada o severa, fueron tratados con 30 mg de ecalantida vía subcutánea (SC) o placebo. La evaluación de la FDA opinó que la información presentada apoyaba la eficacia de ecalantida para el tratamiento de los ataques agudos de HAE. Sin embargo, resaltó que en base a todos los estudios realizados con ecalantida (cualquier fase y con ambas formulaciones endovenosa y SC) existía un número importante de casos de anafilaxia (FDA 2009). La FDA identificó 10 casos de anafilaxia en la población con HAE que recibió ecalantida, detallados según estudio en la Tabla 4.

Tabla 4. Número de casos de anafilaxia por cada estudio de ecalantida en angioedema hereditario

Estudio	N
EDEMA3 estudio extensión abierto	1
EDEMA4 estudio extensión abierto (DX-88/19)	3
EDEMA2	3
EDEMA0	1
EDEMA1	2
Total	10

Fuente: Tomado de FDA 2009. Center for drug evaluation and research application number: BLA 125277 medical review (s). Ecalantida (FDA 2009).

En la evaluación de la FDA 2009 (FDA 2009), se reportó que de 255 pacientes con HAE tratados con ecalantida intravenoso o subcutáneo en estudios clínicos, diez pacientes (4 %) sufrieron un evento de anafilaxia. Para el subgrupo de 187 pacientes tratados con la formulación subcutánea, cinco pacientes (3 %) sufrieron un evento de anafilaxia. Los síntomas asociados con esta reacción incluyeron malestar torácico, enrojecimiento, edema faríngeo, prurito, rinorrea, estornudos, congestión nasal, irritación de garganta, urticaria, broncoespasmo e hipotensión. Estas reacciones ocurrieron dentro de la primera hora de la administración de ecalantida. Otras reacciones adversas compatibles con reacciones de hipersensibilidad incluyen: prurito (5 %), rash (3 %), y urticaria (2 %).

En general, los eventos adversos más comunes en los 255 pacientes con HAE fueron dolor de cabeza (16 %), náuseas (13 %), fatiga (12 %), diarrea (11 %), infección del tracto respiratorio superior (8 %), reacciones en el sitio de la inyección (7 %), nasofaringitis (6 %), vómitos (6 %), prurito (5 %), dolor abdominal superior (5 %), y pirexia (5 %) (FDA 2014). Hubo otros reportes de eventos adversos sugerentes de hipersensibilidad clínica, incluyendo reportes de rash, prurito y urticaria después de la inyección, aunque en la mayoría de los casos no se documentó claramente el tiempo de aparición en relación a la administración de la dosis (FDA 2014).

Aunque en 2009 la FDA aprobó el uso de la ecalantida en los ataques agudos de HAE, también solicitó al fabricante un estudio de seguridad como un requerimiento posmarketing, a fin de obtener información adicional sobre la seguridad del uso crónico de ecalantida. Los objetivos de este estudio fueron evaluar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad, la inmunogenicidad y los posibles efectos en la coagulación en el largo plazo. En la aplicación para aprobación de aquel entonces, se incluyó un estudio observacional, abierto y de mayor duración (estudio DX-88/24) que evaluaría la inmunogenicidad y la hipersensibilidad tras la exposición a ecalantida (FDA 2009).

Se esperaba reclutar a 200 personas en tres años y cada paciente sería seguido por aproximadamente un año. Los pacientes recibirían una dosis de 30 mg de ecalantida vía SC. Si el ataque persistía, los pacientes podrían recibir una dosis adicional de 30 mg de ecalantida. Los pacientes tendrían una evaluación física, pruebas dérmicas y de

anticuerpos al inicio y a los 6 meses después de la última administración de ecalantida o después de cada 4 tratamientos de ataques agudos de HAE, cualquiera de ellos que ocurriera primero, hasta el año. En los pacientes con respuesta de anticuerpos se evaluarían anticuerpos neutralizantes. La IgE anti-ecalantida sería evaluada en los pacientes con síntomas clínicos sugerentes de hipersensibilidad. Los casos sospechosos de anafilaxia serían adjudicados según los criterios de anafilaxia de la NIAID/FAAN (National Institute of Allergy and Infectious Diseases/Food Allergy and Anaphylaxis Network). La eficacia sería evaluada con una evaluación de respuesta general de paciente (FDA 2009). Este estudio no fue culminado como estaba previsto, en su lugar se han publicado en la página de ClinicalTrials.gov, algunos resultados preliminares con un tamaño de muestra menor al planeado; los mismos que serán detallados en la sección de estudios no culminados de este dictamen.

Por otro lado, la EMA, publicó en su página web, que el 11 de noviembre de 2011, el fabricante requirió retirar su solicitud de autorización de comercialización de ecalantida. La aplicación de la evaluación de ecalantida por la EMA fue retirada después del día 181 de haber sido solicitada (EMA 2011). Esto significó que el comité evaluador de la EMA (CHMP, por sus siglas en inglés) había evaluado la documentación brindada por la compañía y había formulado una lista de preguntas. Después que el CHMP evaluó las respuestas de la compañía en la última rueda de preguntas en una presentación oral, aun existían temas no resueltos (EMA 2011).

En base a la revisión de los datos brindados por la compañía y las respuestas que dieron a la lista de preguntas del CHMP, incluso en el momento en que la compañía decidió retirar su aplicación de evaluación de aprobación, el CHMP tenía aun preocupaciones y era de la opinión provisional que ecalantida no sería aprobado. Al CHMP le preocupaba las reacciones de hipersensibilidad, que ocurrieron a un alto número de pacientes tratados con ecalantida (EMA 2011). Estas reacciones ocurren cuando el sistema inmune reacciona contra un medicamento e incluye reacciones comúnmente conocidas como reacciones alérgicas. Al CHMP también le preocupaba la efectividad de las dosis propuestas en pacientes con mayor peso. Por ello, en el momento del retiro, el CHMP era de la opinión de que los beneficios de ecalantida no superaban a los riesgos (EMA 2011).

En el Perú, la ecalantida cuenta con registro sanitario otorgado por la DIGEMID bajo la denominación de Kalbitor® (Tabla 2). Sin embargo, ecalantida no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (Ministerio de Salud-MINSA & Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas-DIGEMID, 2018; MINSA, 2020) ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud, 2021).



Tabla 5. Registro sanitario de ecalantida en el Perú

Registro Sanitario	Vigencia	Nombre	Laboratorio	Presentación	Costo
BE01097	28/5/2023	Kalbitor 10 mg/mL	Jubilant Hollisterstier, llc	Solución inyectable (10 mg/1ml)	S/ 4,200(*) S/ 12,744.00(**)

(*) Según Nota N° 2953 -GRPA-ESSALUD-2020

(**) Según página web del Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos consultada el 28 de septiembre de 2021 (<http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>).

Considerando las dosis recomendada de 30 mg según la etiqueta de aprobación de la FDA, se estima que el tratamiento de un ataque agudo de HAE, cada paciente requeriría 3 viales de 10 mg de ecalantida; lo cual equivale a S/ 12,600.00 según información adjunta en la solicitud de evaluación (Nota N° 2953 -GRPA-ESSALUD-2020), o a S/ 38,232.00 según información disponible en la página del Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos. Estos costos podrían ascender, en caso el paciente requiera una dosis adicional, a S/ 25,200.00 y S/ 76,464.00, según cada fuente, respectivamente.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda de la literatura científica se realizó con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de ecalantida en el tratamiento de los ataques agudos de HAE.

La búsqueda de la evidencia se realizó en las bases de datos bibliográficas: PubMed, Cochrane Library y LILACS. Adicionalmente, se revisó la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Guidelines International Network (G-I-N), el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), la European Society for Medical Oncology (ESMO), la European Medicines Agency (EMA), y el Scottish Medicines Consortium (SMC). Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del *National Institutes of Health* (NIH) para identificar ensayos clínicos en desarrollo o que sus resultados no hayan sido publicados aún.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de obtener información para responder a la pregunta PICO, las búsquedas realizadas en cada una de las bases de datos bibliográficas incluyeron términos controlados y términos de lenguaje libre relacionados a la población y la intervención de interés. Las estrategias de búsqueda en cada una de las bases de datos bibliográficas junto con el número de registros obtenidos, se encuentran en las Tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La metodología de tipo escalonada fue utilizada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen. La selección de documentos se realizó en el siguiente orden: GPC, ETS, RS de ensayos clínicos con o sin metaanálisis, y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) fase III. Los documentos incluidos debían responder de manera directa a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

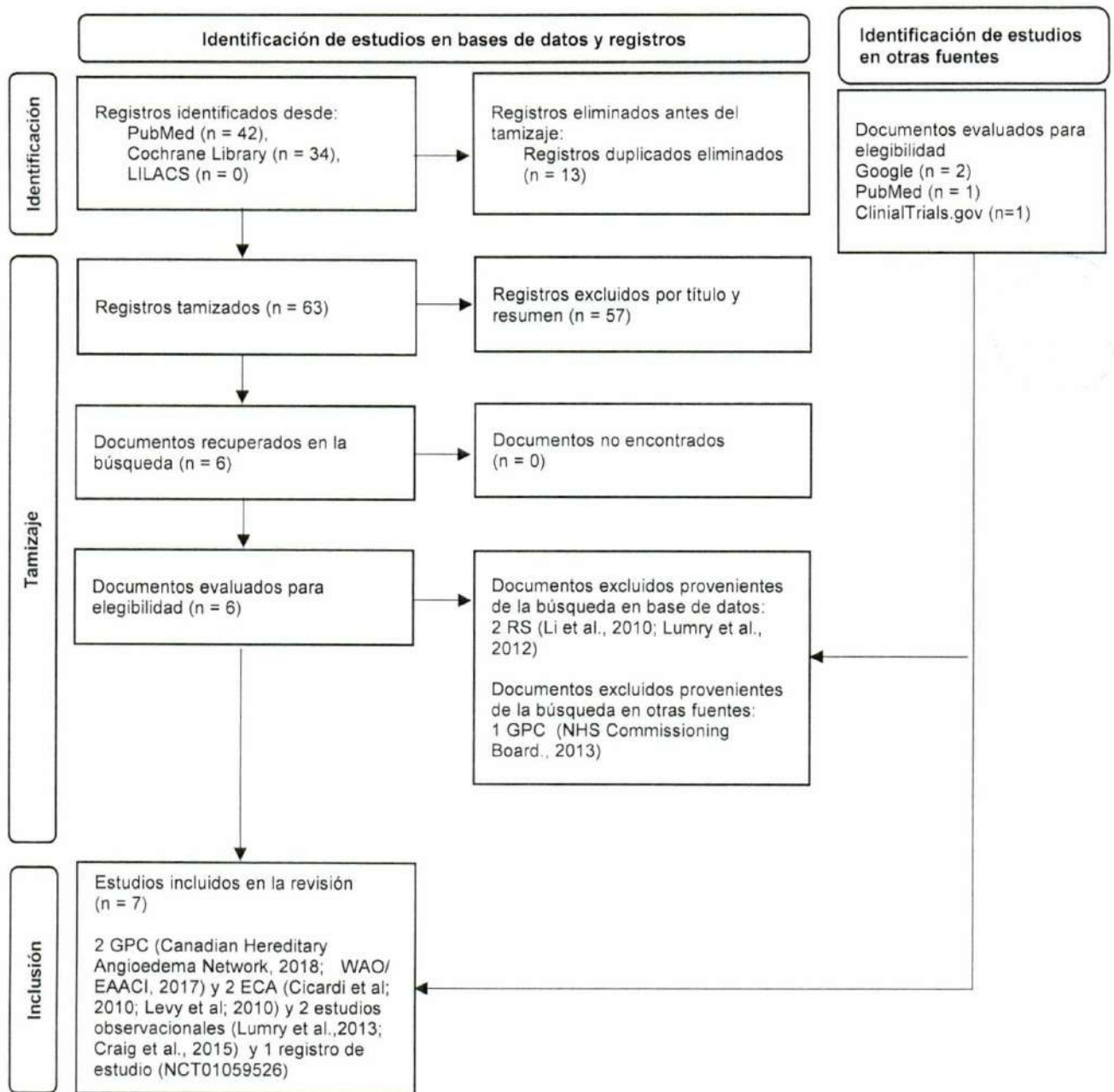
Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados, luego, se importaron al aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.ai/>). La selección de los estudios se llevó a cabo evaluando los títulos y resúmenes en relación con la pregunta PICO por dos revisores de manera independiente, quienes resolvieron cualquier discrepancia tras discusión conjunta de los resúmenes seleccionados. Posteriormente, en una segunda fase, un evaluador revisó a texto completo los documentos seleccionados en la primera fase.

La secuencia para la selección de los documentos incluidos en el presente dictamen está descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1).



IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnologías sanitarias; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado.

A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de la ecalantida como tratamiento de los ataques agudos del HAE. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III). Debido al periodo corto de seguimiento de los ensayos clínicos y la naturaleza reincidente de los ataques agudos, se agregó información al respecto, procedente de dos estudios observacionales.

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Canadian Hereditary Angioedema Network, 2019. "The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline" (Betschel 2019).
- World Allergy Organization (WAO)/European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), 2017. "The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update" (Maurer 2018).

Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia:

La siguiente GPC no fue incluida en este dictamen debido a que la ecalantida no tiene aprobación de uso por la EMA y por ello no está considerado en sus recomendaciones.

- NHS Commissioning Board, 2013. "Clinical Commissioning Policy: Treatment of Acute Attacks in Hereditary Angiodema (Adult)" (NHS 2013).

Revisiones sistemáticas

No se identificaron documentos de RS respecto a ecalantida como tratamiento de los ataques agudos de HAE.

Evaluación de tecnologías sanitarias

No se identificaron documentos de ETS respecto a ecalantida como tratamiento de los ataques agudos de HAE.

Ensayos clínicos

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Cicardi et al., 2010. "Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema" (Cicardi 2010).



- Levy et al., 2010. "EDEMA4: a phase 3, double-blind study of subcutaneous ecallantide treatment for acute attacks of hereditary angioedema" (Levy 2010).

Estudios observacionales

- Lumry et al., 2013. "Efficacy and safety of ecallantide in treatment of recurrent attacks of hereditary angioedema: open-label continuation study" (Lumry 2013).
- Craig et al., 2015. "Characterization of anaphylaxis after ecallantide treatment of hereditary angioedema attacks" (Craig 2015).

Ensayos clínicos en curso o no publicados

- Observational Safety Study for KALBITOR (Ecallantide) in the Treatment of Acute Attacks of Hereditary Angioedema (NCT01059526).

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

Canadian Hereditary Angioedema Network, 2019. "The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline" (Betschel 2019)

Esta GPC fue realizada por una colaboración de expertos internacionales y canadienses en HAE, así como por grupos de pacientes, y dirigidos por la red canadiense de HAE (Canadian Hereditary Angioedema Network). El objetivo de esta guía fue proveer recomendaciones basadas en la evidencia usando el sistema GRADE, para el manejo del paciente con HAE. Se incluyó el tratamiento de los ataques, la profilaxis a corto plazo y la profilaxis a largo plazo.

El desarrollo de esta guía incluyó la evaluación de la calidad de cada estudio y luego el conjunto de los estudios para asignar el nivel de evidencia de los estudios. Los ECA se evaluaron usando la herramienta del riesgo de sesgo de Cochrane. Los expertos fueron asignados a un tema específico y se les pidió revisar, presentar y discutir el cuerpo de la evidencia. Luego de la discusión, se presentó un borrador de recomendaciones y el grupo discutió la redacción antes de votar anónimamente vía electrónica si estaba a favor o no con la recomendación. Los criterios para determinar los niveles de evidencia y la fuerza de las recomendaciones fueron adaptadas del sistema GRADE.

Recomendación

Para el tratamiento de los ataques agudos de HAE, esta guía recomienda de manera fuerte un listado de alternativas, incluyendo a la ecalantida, tomando como evidencia los resultados del EDEMA3 y EDEMA4. Todas las opciones terapéuticas recomendadas fueron catalogadas con nivel de evidencia alta, es decir, que los evaluadores de esta

guía tenían confianza en que el efecto verdadero se encontraba cerca al efecto estimado. El uso de la ecalantida fue recomendado de manera fuerte y con nivel de evidencia alta, para el tratamiento de los ataques agudos de HAE debido a que la ecalantida ha mostrado ser efectivo en el tratamiento de los ataques agudos. Asimismo, menciona que se han descrito reacciones de hipersensibilidad con ecalantida en el 5 % de las administraciones, de las cuales el 50 % fueron posibles reacciones de anafilaxia. Por ellos, la ecalantida debe ser administrada por personal médico especializado en un centro con capacidad de manejo de la anafilaxia.

Análisis

En esta guía, aunque describe que usaron la metodología GRADE para la formulación de recomendaciones, no existe información adicional respecto a esta evaluación que permita entender el razonamiento detrás de cada recomendación. En su lugar, en esta guía se presentan las recomendaciones con el porcentaje de votos a favor o en contra. Sin esta información detallada sobre la formulación de recomendación de ecalantida, no se puede saber qué aspectos importantes fueron los que inclinaron hacia la decisión. Se han recomendado cuatro opciones, incluyendo a la ecalantida, para el tratamiento de los ataques agudos, pero no existe una gradación de preferencia de uso entre ellas, solo el grado de acuerdo en las votaciones. Respecto a las reacciones de anafilaxia, el porcentaje descrito es menor al reportado en la evaluación de la FDA y de un análisis secundario realizado por los mismos autores de la guía.

World Allergy Organization (WAO)/European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), 2017. "The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update" (Maurer 2018)

Esta guía fue desarrollada por la Organización Mundial de Alergia (WAO) en colaboración con la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI); asimismo, se invitó a un grupo de expertos en HAE. El objetivo de esta guía fue brindar a los clínicos y sus pacientes de guías que ayuden en la toma de decisiones en el manejo del HAE tipo I y II. Se utilizó un método adaptado del sistema GRADE. El equipo redactor de la guía revisó la evidencia y formulación de las recomendaciones, las cuales luego fueron evaluadas y votadas en consenso, por el grupo de expertos clínico en HAE.

Recomendación

Para los ataques agudos de HAE, esta guía recomienda el uso de varias alternativas, incluyendo a la ecalantida. Los desarrolladores de esta guía catalogaron la información con grado de evidencia A, porque consideraron como de alta calidad a los estudios de dónde provenía la evidencia (EDEMA3 y EDEMA4). La fuerza de la recomendación fue fuerte porque ellos consideraron que la mayoría de médicos prescribirían la medicación y solo unos pocos no lo harían, que la adherencia a la recomendación en la práctica

clínica podría ser usada como un criterio de calidad y que la recomendación podía ser adaptada como una norma en la mayoría de las situaciones y países.

Análisis

En esta guía no se incluyó información adicional sobre el balance entre efectos deseables y no deseables, confianza en los estimados, valores y preferencias y uso de recursos para apoyar la fuerza de la recomendación. Por lo tanto, no se puede saber cuáles son los aspectos claves que motivaron la fuerza de la recomendación. A pesar que la información proviene de estudios de adecuado diseño, hubiera sido importante saber cómo se analizó el balance riesgo beneficio que tiene la ecalantida; es decir, cuál fue la magnitud de la diferencia entre los efectos deseables y los indeseables con ecalantida que los desarrolladores de esta guía consideraron. Tampoco, hubo una graduación de preferencias de uso de los medicamentos recomendados para tratar los ataques agudos de HAE.

ii. Ensayos clínicos

Cicardi et al., 2010. Ecallantide for the Treatment of Acute Attacks in Hereditary Angioedema (Cicardi 2010)

Este estudio denominado EDEMA3, auspiciado y diseñado por el fabricante, tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la ecalantida en el tratamiento de los ataques agudos del HAE con al menos un complejo de síntomas¹ de severidad moderada a severa.

Inicialmente se calculó que con 62 pacientes aleatorizados 1:1 a recibir la ecalantida o el placebo, el estudio tendría un poder estadístico de 90 % para detectar una diferencia² en la distribución de los puntajes del desenlace de tratamiento a las 4 horas después de la administración del medicamento (desenlace primario) entre los dos grupos, usando la prueba de Wilcoxon rank-sum a dos colas, con un valor de $p \leq 0.05$. Posteriormente, se decidió incrementar el tamaño de la muestra de 62 a 72 para reclutar un número suficiente de pacientes para la validación de los diarios electrónicos (permitió registrar la evolución luego de administración de la medicación) y adaptar el uso de un método estadístico más conservador en el análisis del desenlace primario.

Se incluyeron a pacientes ≥ 10 años, con diagnóstico documentado de HAE tipo I o II y que estaban sufriendo un ataque agudo de HAE, dentro de las 8 horas desde su inicio

¹ Se utilizó el término de complejo de síntomas para uniformizar el reporte y describe la localización anatómica del angioedema. Existen cinco complejos de síntomas: orofaríngeo cabeza/cuello, gastrointestinal/abdominal, genital, no orofaríngeo y cutáneo.

² Para el cálculo del tamaño de muestra se asumió que la probabilidad de que un paciente tratado con la ecalantida obtenga un puntaje TOS (Treatment Outcome Score) superior al de un paciente similar tratado con placebo es del 0.712, aproximadamente.

y con al menos un complejo de síntomas de severidad moderada a severa. Se excluyeron a pacientes embarazadas o en periodo de lactancia, con diagnóstico de angioedema adquirido, angioedema dependiente de estrógenos y/o angioedema inducido por un medicamento; o que hubieran recibido ecalantida o C1-INH dentro de los 7 días anteriores al ingreso al estudio; o un agente en investigación, diferente a la ecalantida, dentro de los 30 días anteriores al ingreso al estudio.

El desenlace principal de eficacia fue el TOS (*Treatment Outcome Score*): puntuación del tratamiento a las 4 horas en base a la severidad del complejo de síntomas y determinado por el paciente. Los desenlaces secundarios incluyeron al MSCS (*Change in Mean Symptom Complex Severity*): cambio promedio de la severidad del complejo de síntomas a las 4 horas del tratamiento y el tiempo hasta el inicio de mejora significativa³ de la respuesta general al tratamiento.

Los datos sobre eventos adversos se recogieron hasta el día de la última visita de seguimiento en el día 90, aproximadamente. Los ataques de angioedema fueron reportados como eventos adversos serios si el paciente era hospitalizado por el ataque presente, o como un evento adverso si habían ataques subsecuentes (por todo el periodo hasta la tercera visita de seguimiento).

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 30 mg de ecalantida por vía subcutánea o placebo dentro de las 8 horas desde el inicio de ataque agudo de HAE. La aleatorización se hizo por diseño de bloques a nivel central y estratificado por los siguientes: a) uso previo de la ecalantida y b) la localización anatómica del ataque (gastrointestinal, laríngeo o periférico). Los pacientes fueron observados al menos por 4 horas después de la administración del tratamiento. Los síntomas se evaluaron cada 15 minutos durante las primeras dos horas, cada 30 minutos durante las últimas dos horas y finalmente a las 24 horas. Durante las 24 horas los pacientes podían recibir tratamiento adicional según criterio de los investigadores, incluyendo fluidos, analgésicos antieméticos, PFC o C1-INH si estaba disponible. En casos en que los investigadores consideraban que existía un compromiso severo de las vías aéreas, los pacientes podían recibir una dosis abierta de ecalantida. Se planearon tres visitas de seguimiento a los 7, 30 y 90 días después del inicio del estudio.

Resultados

Se aleatorizaron 72 pacientes que se presentaron a los centros del estudio con inicio de un ataque agudo dentro de las primeras 8 horas, a recibir ecalantida (n=36) o placebo (n=36). La media de edad en los grupos de ecalantida y placebo fueron 38 y 32 años, respectivamente, incluyendo 9 niños (12 %, 10-17 años). Los complejos de síntomas de presentación más comunes fueron el periférico (46 %) y el gastrointestinal (41 %); el laríngeo fue el menos frecuente (13 %).

³ La *mejora significativa* se definió como el primer momento en el que el paciente reportó sentirse "bastante mejor o resuelto" en la respuesta general dentro de las 4 horas de recibir el medicamento.

A pesar de que, según el protocolo, la administración a etiqueta abierta de ecalantida debido a compromiso severo de las vías aéreas, se ofrecería después de la administración inicial del medicamento asignado aleatoriamente; en el estudio se permitió la administración abierta de una dosis de 30 mg de ecalantida para los casos con compromiso severo de las vías aéreas a tres pacientes (dos del grupo de ecalantida y uno del grupo de placebo). Estos tres los pacientes resolvieron los síntomas; aunque un paciente recibió también intervención médica (difenhidramina y epinefrina).

Un total de 18 pacientes (cinco del grupo de ecalantida y 13 del grupo placebo) requirieron tratamiento médico dentro de las 24 horas después de la administración del tratamiento. En 14 de ellos (dos de ecalantida y 12 de placebo), la intervención consistió en analgésicos, antieméticos o C1-INH. Dos pacientes (uno de ecalantida y otro de placebo) recibieron PFC.

Para el análisis de eficacia, las respuestas al tratamiento de los pacientes que recibieron intervención médica adicional (incluyendo ecalantida a etiqueta abierta) por compromiso severo de las vías aéreas ($n=18+3=21$), o perdidos (5 pacientes) (n total=26), fueron imputados (no describe el método). La respuesta fue clasificada como "empeoramiento significativo" para el cálculo de la puntuación del TOS y la severidad fue clasificada como "severa" para el cálculo de la puntuación del MSCS.

Treatment Outcome Score a las 4 horas

La mediana del puntaje TOS a las 4 horas fue estadísticamente significativa en el grupo de ecalantida (50.0; rango: -100.0 a 100.0) comparada con la de placebo (0.00; rango: -100.0 a 100.0) ($p=0.004$). Asimismo, el promedio del puntaje TOS a las 4 horas en el grupo de ecalantida fue de 46.8 ± 59.3 y de 21.3 ± 69.0 en el grupo placebo.

Mean Symptom Complex Score a las 4 horas

La mediana del cambio en el puntaje de MSCS respecto al basal fue estadísticamente significativa en el grupo de ecalantida (-1.00; rango: -3.00 a 1.50) comparada con la del grupo placebo (-0.50; rango: -1.67 a 1.75) ($p=0.01$). Además, el promedio del cambio en el puntaje de MSCS respecto al basal fue de -0.88 ± 1.11 en el grupo ecalantida y de -0.51 ± 0.68 en el grupo placebo.

Tiempo hasta mejora significativa

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la mediana del tiempo hasta conseguir mejora significativa de la respuesta general con el uso de ecalantida (165 minutos, RIQ [rango intercuartil] 83 a >240 minutos) y placebo (>240 minutos, RIQ 135 a >240 minutos) ($p=0.14$).

Mortalidad

No hubo ninguna muerte.

Eventos adversos

El 56 % (20 de 36) de los pacientes del grupo de ecalantida sufrió algún evento adverso (EA), comparado con el 33 % (12 de 36) del grupo placebo. Los EA más comunes en el grupo de ecalantida fueron la cefalea, diarrea, pirexia y congestión nasal. En el periodo de seguimiento de 90 días, el 56 % (20 de 36) de los pacientes del grupo de ecalantida y el 58 % (21 de 36) de los pacientes del grupo placebo, tuvieron al menos un ataque de angioedema. Todos los EA serios fueron ataques de angioedema, los que se reportaron en tres pacientes del grupo de ecalantida (8 %) y dos en el grupo de placebo (6 %). Estos cinco eventos de ataques agudos de angioedema no fueron relacionados con el tratamiento según los investigadores. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas.

Análisis crítico

Este fue un ensayo de duración corta (aproximadamente 3 meses). El análisis de eficacia primaria por ITT (población con intención a tratar) mostró que existe una diferencia estadísticamente significativa a favor de ecalantida, comparado con placebo, en el tratamiento de los ataques agudos de HAE. La media del puntaje del TOS a las 4 horas fue significativamente superior con ecalantida comparado al alcanzado con placebo. Asimismo, el cambio del puntaje del MSCS a las 4 horas fue significativamente superior con ecalantida comparado al alcanzado con placebo. Sin embargo, no hubo diferencias en el tiempo hasta la mejora significativa de la respuesta general, entre ecalantida y placebo. Es decir, el uso de ecalantida no fue más rápido que placebo en ofrecer alivio significativo ("bastante mejor o resuelto") en la respuesta general dentro de las 4 horas de recibir el medicamento. Los pacientes alcanzaron mejores puntuaciones en la respuesta al tratamiento medidos con TOS y MSCS con ecalantida en comparación a placebo, pero no se detectó diferencias significativas en el tiempo hasta la obtención de mejora significativa definida como el primer momento en que el paciente sintió sentirse bastante mejor o haber resuelto sus síntomas.

En relación a los EA, se observó una mayor incidencia en el grupo de ecalantida comparado con placebo (56 % vs. 33 %). Los EA más frecuentes con ecalantida fueron cefalea, diarrea, pirexia, nasofaringitis, congestión nasal y taquicardia. No hubo ningún caso de muerte y se destaca que hubo una pequeña proporción similar (8 % vs. 6 %) de ataques HAE y que los investigadores determinaron no tener relación con el medicamento. Por otro lado, el uso de medicación de rescate pareció favorecer al grupo de ecalantida sobre placebo; cinco (14 %) pacientes del grupo de ecalantida requirió intervención médica en comparación con 13 (36 %) en el grupo de placebo. Las intervenciones más comúnmente administradas fueron medicaciones de emergencia como opioides y antieméticos. Ningún paciente requirió intubación o descompresión quirúrgica urgente en ambos grupos.

Para cuando se realizó este estudio no existía una herramienta estándar para medir la eficacia de los tratamientos de los ataques agudos de HAE, y se crearon TOS y MSCS

con este fin. Sin embargo, en el caso del TOS, es una herramienta difícil de interpretar, en parte debido a que es un desenlace compuesto que incluye en su cálculo la respuesta y la severidad de todos los complejos de síntomas que sufre el paciente. No obstante, en este estudio la media del puntaje de TOS a las 4 horas y el cambio de puntaje del MSCS a las 4 horas, respecto al basal, mostraron ser significativamente diferentes a placebo. Por otro lado, aunque hubo una proporción mayor de EA en el grupo de ecalantida comparado con placebo, el porcentaje de EA serios fue similar entre ambos grupos. Asimismo, un mayor porcentaje del grupo de placebo requirió tratamiento médico para aliviar sus síntomas.

Levy et al., 2010. EDEMA4: a phase 3, double-blind study of subcutaneous ecalantide treatment for acute attacks of hereditary angioedema (Levy 2010)

Este estudio auspiciado por el fabricante fue un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos y tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de ecalantida en el tratamiento de los ataques agudos de HAE. Se trató de un estudio aleatorizado doble ciego y controlado con placebo.

Se incluyeron a pacientes con 10 o más años de edad, diagnosticados con HAE tipo I o II y que estaban sufriendo un ataque agudo de HAE con al menos un complejo de síntomas de severidad moderada a severa. Los pacientes debían presentarse a la administración del tratamiento dentro de las 8 horas del inicio de los síntomas moderados a severos en un ataque agudo de HAE.

El criterio principal de eficacia fue el cambio respecto al basal en la puntuación del MSCS a las 4 horas después de la administración del medicamento. El desenlace secundario fue el TOS 4 horas después de la administración del medicamento. Otros desenlaces evaluados incluyeron a la proporción de pacientes con una respuesta exitosa, definida como alcanzar una puntuación en TOS (≥ 70 o ≥ 50), cuatro horas después del tratamiento y la necesidad y la respuesta a las dosis de etiqueta abierta de ecalantida. La muestra calculada fue de 96 pacientes para que con un poder de 80 % se detecte con una probabilidad del 66.6 % que una observación en el grupo de placebo fuera menor que una observación en el grupo de ecalantida, usando la prueba de Wilcoxon (Mann-Whitney) rank sum, con un $p < 0.05$.

Los pacientes elegibles fueron aleatorizados 1:1 a recibir 30 mg de ecalantida SC o placebo. La aleatorización se estratificó según la localización anatómica del ataque y exposición previa a ecalantida. Los pacientes que experimentaban compromiso de las vías aéreas superiores (SUAC, por sus siglas en inglés) de 0-4 horas después de la administración del medicamento, podían recibir una dosis a etiqueta abierta de 30 mg de ecalantida SC (dosis SUAC). Los pacientes cuyos ataques no mejoraban o con resolución incompleta, o que recurrían 4-24 horas después de la administración, podían recibir una dosis de etiqueta abierta de 30 mg de ecalantida SC (dosis B).

Los eventos adversos emergentes con el tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés) fueron definidos como eventos que aparecen durante o después de la administración hasta el día 7. Los nuevos ataques de HAE, después del evento inicial que aparecían durante el seguimiento fueron catalogados como un evento adverso o un evento adverso serio.

Resultados

La población por intención a tratar fueron 96 pacientes. Un paciente se retiró del estudio luego de haber recibido tratamiento con placebo. En el grupo de ecalantida había más mujeres, comparado con el de placebo (77 % y 58 %, respectivamente). La media de edad fue 37 años en el grupo de ecalantida y 38 años en el de placebo. Asimismo, no describe el número de niños incluidos. La edad media de inicio del HAE fue de 13 años.

Mean Symptom Complex Score a las 4 horas

La mediana del cambio en el puntaje de MSCS respecto al basal fue estadísticamente significativa en el grupo de ecalantida (-1.0; rango: -1.0 a 0.0) comparada con la de placebo (0.0; rango: -1.0 a 0.0) ($p=0.01$). Además, el promedio del cambio en el puntaje de MSCS respecto al basal fue de -0.8 ± 0.6 para el grupo de ecalantida y de -0.4 ± 0.8 para el grupo placebo.

Treatment Outcome Score a las 4 horas

La mediana del puntaje TOS a las 4 horas fue estadísticamente significativa en el grupo de ecalantida (50.0; rango: 0.0 a 100.0) comparada con la de placebo (0.0; rango: -50.0 a 50.0) ($p=0.003$). Asimismo, el promedio del puntaje TOS a las 4 horas en el grupo de ecalantida fue de 53.4 ± 49.7 y de 8.1 ± 63.2 en el grupo placebo.

Tiempo hasta mejora significativa

No evaluado.

Proporción de pacientes con Treatment Outcome Score ≥ 50 a las 4 horas

La proporción de pacientes que alcanzaron un TOS ≥ 50 a las 4 horas posteriores al tratamiento, fue mayor en el grupo de ecalantida (69 %) comparado con el de placebo (28 %). La diferencia del riesgo de alcanzar este desenlace fue 41.1 % (IC 95%: 22.8 % -59.4 %; $p<0.001$)⁴.

Compromiso de las vías aéreas superiores

Tres pacientes del grupo placebo y uno del de ecalantida recibieron una dosis abierta de ecalantida por SUAC. El paciente del grupo de ecalantida y uno del de placebo mejoraron en términos del MSCS, los otros dos del grupo placebo permanecieron con las mismas puntuaciones en el MSCS.

⁴ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de Stata: csi 33 13 15 34

Dosis B (4-24 horas post administración)

Catorce pacientes del grupo de ecalantida (29 %) y 20 del grupo placebo (42 %) recibieron una dosis abierta de ecalantida por respuesta incompleta, no resolución o recurrencia, entre 4 a 24 horas después de la administración del tratamiento asignado. No hubo diferencias en la respuesta de esta dosis B entre el grupo de ecalantida (9/14; 64 %) y el grupo placebo (10/20, 50 %) (riesgo relativo [RR]: 1.29; IC 95 %: 0.71-2.31; $p=0.409$)⁵.

Eventos adversos

Ocho pacientes del grupo de ecalantida sufrieron al menos un TEAE (17 %) comparado con 19 del grupo placebo (40 %). Los más frecuentes en el grupo de ecalantida fueron las náuseas, cefalea y mareos. En el grupo de placebo fueron la cefalea y el dolor abdominal. Tres pacientes de grupo placebo (6 %) y ninguno del grupo de ecalantida (0 %) sufrieron un EA serio. Dos de los tres pacientes fueron hospitalizados debido a HAE (un paciente en el día del tratamiento, quien recibió una dosis SUAC y dosis B, otro paciente dos días después del tratamiento) y el tercer paciente dos días fue hospitalizado por HAE después de recibir una dosis B.

Análisis crítico

Este ECA presenta un riesgo de sesgo incierto en varios dominios. El protocolo del estudio no está disponible y en el manuscrito no se describieron los métodos para el ocultamiento de la asignación aleatoria y para mantener el doble ciego, así como es incierto si hubo sesgo de reporte de resultados. Al igual que el estudio EDEMA3, el análisis primario de eficacia mostró diferencias estadísticamente significativas entre ecalantida y placebo en el tratamiento de los ataques agudos de HAE, en términos de la distribución de las medias de los puntajes de MSCS y TOS.

A pesar de las similitudes del estudio EDEMA4 con EDEMA3, hubo algunas diferencias. Se cambió el desenlace primario de eficacia respecto al estudio EDEMA3. El MSCS que era un desenlace secundario en el estudio EDEMA3 pasó a ser primario en EDEMA4. Las razones de esta trasposición se desconocen, no está descrito en el manuscrito y el protocolo no está disponible. En el estudio EDEMA4 no se imputaron los resultados de los cinco pacientes que recibieron un tratamiento diferente al asignado o que fueron perdidos. En relación a los desenlaces, el estudio EDEMA4 no midió el tiempo hasta la mejora significativa (que hubiera dado más información con la cual inferir conclusiones), aunque si presentaron las proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación por encima de la considerada como clínicamente significativo mínimo del TOS. Un mayor porcentaje obtuvo un TOS ≥ 50 con el uso de ecalantida comparado con placebo (69 % vs. 28 %, respectivamente). Sin embargo, el estudio no presentó cuál fue el porcentaje de pacientes que obtuvieron al menos -0.3 en MSCS, el desenlace de eficacia elegido como primario. Respecto a la seguridad, en este estudio se reportó mayor incidencia de

⁵ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de Stata: `csi 9 10 5 10`

eventos adversos en el grupo de placebo comparado con ecalantida y no hubo seroconversión.

Este ECA mostró que ecalantida es diferente a placebo en términos de puntajes de escalas de respuesta al tratamiento, medidos con MSCS y TOS. Igualmente, se observó un mayor porcentaje de pacientes que alcanzaron un TOS por encima del considerado mínimamente clínicamente significativo, a favor de ecalantida, pero no se hizo lo mismo con el desenlace primario de eficacia (diferencia de MSCS). En este estudio no se brindó información de desenlaces de tiempo hasta evento.

iii. Estudios observacionales

Lumry et al., 2013. Efficacy and safety of ecalantide in treatment of recurrent attacks of hereditary angioedema: Open-label continuation study (Lumry 2013)

El estudio fue denominado como DX-88/19 y corresponde a la fase de extensión a etiqueta abierta del estudio EDEMA4. Los pacientes que participaron en tal estudio eran elegibles de ser tratados nuevamente con ecalantida 30 mg SC. Los pacientes tratados y que no lograban una respuesta completa o que recaían podían recibir una dosis adicional de 30 mg de ecalantida (dosis B) y administrado entre 4-24 horas después de la primera dosis. Los pacientes podían recibir tratamiento concomitante como opioides, antieméticos y terapias alternativas de HAE.

El desenlace primario de eficacia fue el cambio respecto al basal de la puntuación del MSCS a las 4 horas post administración de ecalantida. Una disminución del puntaje del MSCS representa una mejora sintomática y la diferencia mínimamente importante (MID) del cambio del puntaje del MSCS se estableció en -0.30 (Vernon 2009). También se midió la respuesta al tratamiento usando la escala visual análoga (VAS) que mide la intensidad del dolor en mediante una línea de 100 mm (no dolor=0, el peor dolor=100). El VAS se midió antes de la administración del tratamiento y 4 horas después de la misma.

Resultados

Se reclutaron a 207 pacientes, de los cuales 147 (70 participantes del estudio EDEMA4) recibieron tratamiento. La edad promedio fue 36 años (11-72 años). Se trataron 625 episodios agudos de HAE y el seguimiento duró aproximadamente 3 meses después del tratamiento para el 91.5 % de los episodios (n=572 episodios). El número máximo de ataques tratados por paciente fue 21 (solo un paciente). Para el análisis se tomaron en cuenta los datos hasta el ataque número 13. La distribución de la localización primaria del ataque en cada episodio fue la siguiente: laríngea (rango mínimo-máximo) 6 % - 31 %, abdominal 31 % - 67 % y periférica 13 % - 54 %.

Deferencia del Mean Symptom Complex Score a las 4 horas

A las 4 horas, la media del cambio de la puntuación del MSCS, respecto al basal, varió entre -1.04 y -1.36 y excedió el MID de -0.3. La proporción de pacientes con un cambio de la puntuación de MSCS de al menos -1 varió entre 62 % y 92 %. No se observó ninguna tendencia entre los 13 episodios de este desenlace. A las 24 horas, el cambio en la puntuación del MSCS varió entre -1.3 a 1.9.

Treatment Outcome Score

A las 4 horas, la media del TOS varió entre 56 y 80 puntos. La proporción de pacientes con un valor de TOS al menos de 30 varió entre 77 % al 100 % entre los 13 episodios.

Escala visual análoga

La mediana de las reducciones del porcentaje en las puntuaciones VAS, 4 horas después del tratamiento, varió entre 57 % y 82 %.

Entre los episodios analizados, el 7.1 % - 26.8 % de los pacientes recibieron tratamiento médico adicional durante las 24 horas posteriores a la administración. Una de las intervenciones médicas fue la administración de dosis B, la cual fue administrada al 4.3 % y 19.5 % de los pacientes a través de los episodios. En general, se administró la dosis B al 11 % de los 625 ataques tratados.

Eventos adversos

En general 102 de 147 pacientes (69.4 %) reportaron uno o más TEAE durante el estudio. A través de los episodios, 26.1 % - 69.2 % de los pacientes reportaron uno o más TEAE. La mayoría fueron catalogados de leves a moderados en severidad. Ningún paciente discontinuó el tratamiento debido a un TEAE. En general 27 de 147 pacientes (18.4 %) reportó uno o más EA serios. El EA serio más comúnmente reportado fue el HAE (11.6 %). El dolor abdominal se reportó en el 2.7 % de los pacientes.

Análisis crítico

En este estudio se corroboran los resultados de respuesta al tratamiento medidos con TOS y MSCS. Con valores que superaron los MID en ambas mediciones. Asimismo, en este estudio se agregó por primera vez el uso del VAS, el cual también mostró variaciones por encima de 30 en todos los episodios tratados. Sin embargo, se debe tener en cuenta que estos valores podrían estar sobreestimando los efectos debido a su naturaleza de etiqueta abierta, al uso concomitante de medicación sintomática adicional y a la exclusión del 8 % de los eventos. Este estudio también es útil en mostrar que aparentemente no habría alguna disminución del efecto con el número de episodios tratados ya que se incluyeron trece episodios de ataques. Sin embargo, estos resultados podrían deberse a una autoselección de "respondedores" versus "no respondedores", es decir que los pacientes con respuesta incompleta o insatisfactoria habrían elegido no presentarse a los centros para recibir tratamientos de sus ataques agudos de HAE. En



ausencia de un grupo control, no se puede establecer causalidad en los resultados, además de de la naturaleza de los ataques del HAE podrían ser de mejora gradual; aunque, numéricamente la magnitud de los resultados del MSCS y TOS parecen comparables a los observados en los ensayos doble ciego. Por otro lado la tasa de anafilaxia calculada fue del 4 %, un valor semejante a las estimadas por la FDA y por Craig et al. (Craig 2015).



Craig et al., 2014. Characterization of Anaphylaxis After Ecallantide Treatment of Hereditary Angioedema Attacks (Craig 2014)

En este análisis se incluyeron todos los casos potenciales de reacciones de hipersensibilidad identificados en los estudios sobre ecalantida en el HAE (EDEMA0, EDEMA1, EDEMA2, EDEMA3, EDEMA4 y DX-88/19). En los estudios EDEMA0, EDEMA1, ecalantida se administró vía endovenosa (EV), en EDEMA2 vía EV o SC, y en EDEMA3, EDEMA4 y DX-88/19 solo vía SC.



Los casos de potenciales reacciones de hipersensibilidad fueron identificadas revisando los eventos adversos reportados. Se usaron los criterios del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAID/FAAN) para identificar aquellos eventos que fueron consistentes con anafilaxia.

Los pacientes que sufrieron una reacción de hipersensibilidad fueron elegibles a realizar procedimientos posteriores para definir su sensibilidad a ecalantida. El procedimiento tuvo dos fases: una fase dérmica y otra de prueba de dosis. Si la prueba dérmica era negativa el paciente procedía a la prueba de dosis ascendentes de ecalantida vía intravenosa. No hubo ningún proceso de desensibilización previo a estas dos pruebas.



Resultados

Durante el estudio de ecalantida, 297 pacientes con HAE fueron tratados con 1,302 dosis de ecalantida (230 vía SC y 67 vía EV). La media de edad fue 35 años (rango: 10-78); el 66 % de los pacientes eran mujeres y el 85 % de raza blanca.

En total, 13 de 297 pacientes (4.4 %) tratados con ecalantida EV o SC, tuvieron potenciales reacciones de hipersensibilidad que cumplieron los criterios de la NIAID/FAAN para anafilaxia; y en el grupo que recibió la vía SC se identificaron ocho (8/230 3.5 %). Los síntomas se iniciaron durante la primera hora de la exposición en las ocho reacciones tras la vía SC, siendo las manifestaciones cutáneas las más frecuentes, como urticaria, prurito, eritema o enrojecimiento facial, aunque acompañadas de compromiso vascular o respiratorio (mirar criterios de anafilaxia en anexos). Todas las reacciones respondieron al manejo estándar de las reacciones de hipersensibilidad tipo I (epinefrina, antihistamínicos, corticoides, fluidos vía endovenosa y oxígeno). Un paciente fue trasladado a la emergencia y permaneció en observación después de la

administración de ecalantida para su episodio 5. El paciente fue dado de alta al día siguiente y no hubo ninguna fatalidad.

De los ocho pacientes que cumplieron los criterios de anafilaxia después del uso SC, cinco pacientes tuvieron exposiciones posteriores a ecalantida, como pruebas de retos o como tratamiento de un nuevo episodio (pacientes 1, 5, 6, 7 y 8). Los resultados de esta reexposición fueron los siguientes. El paciente 1 tuvo una reacción de hipersensibilidad. Esta reacción incluyó una prueba dérmica positiva y a una dosis parcial de ecalantida EV después de la administración previa de hidroxizina y prednisona. Este paciente no recibió dosis adicionales de ecalantida. El paciente 5 desarrolló un habón después de una prueba dérmica con 0.2 mg de ecalantida y no recibió dosis adicionales de ecalantida posteriormente. Los tres pacientes restantes (6, 7 y 8) no tuvieron recurrencia de hipersensibilidad con la reexposición a ecalantida. El paciente 6 tuvo una prueba dérmica sin evidencia de hipersensibilidad y recibió más de 20 dosis adicionales de ecalantida; los pacientes 7 y 8 no tuvieron pruebas de reto pero recibieron una dosis adicional y no se reportaron reacciones de hipersensibilidad.

Tabla 6. Descripción de los episodios de anafilaxia recogidos de los estudios primarios

Pte	N evento	Tiempo de inicio (min)	Prueba dérmica/prueba de reto	Dosis subsecuente y desenlace	Anti ecalantida Ig E	Anti <i>P. pastoris</i> Ig E
1	19	12	Prueba dérmica (+)	ninguno	-	+
2	6	5-25	No realizado	ninguno	+	-
3	5	1	No realizado	ninguno	+	+
4	15	31	No realizado	ninguno	-	-
5	15	4	Prueba dérmica (+)	ninguno	-	-
6	6	10	Prueba dérmica (-), Prueba de reto(-)	>20, no RH	+	-
7	7	41	No realizado	1, no RH	+	-
8	13	5	No realizado	1, no RH	+	+

RH: reacción de hipersensibilidad

Entre los pacientes que recibieron ecalantida SC (n=230 pacientes; 1045 dosis de 30 mg ecalantida), 8 pacientes (3.5 %) tuvieron reacciones que cumplieran los criterios de la NIAID para anafilaxia, ninguno de ellos ocurrió en la primera exposición al medicamento. La prueba de los anticuerpos IgE a ecalantida y a *Pichia pastoris* no fue concluyentemente positiva en los pacientes que sufrieron reacciones de hipersensibilidad tipo I.

Análisis crítico

Según este estudio retrospectivo de evaluación de los casos de anafilaxia, la tasa estimada varió entre 4.4 % y 3.5 % según la formulación recibida. Todos los eventos presentaron síntomas cutáneos, y conforme a los criterios de la NAID, había signos relacionados con compromiso vascular o respiratorio en todos los casos. Sin embargo, todos según este reporte el manejo fue exitoso sin ninguna fatalidad o secuelas. Para

el tratamiento de los casos se usaron medicamentos accesibles dentro del ámbito hospitalario, como epinefrina, antihistamínicos, corticoides y oxígeno suplementario, ningún paciente requirió ser intubado.

La información es insuficiente para determinar si la aparición de un evento de hipersensibilidad severa como la anafilaxia predice uno subsiguiente con una nueva exposición a ecalantida. Hubo pacientes que después de sufrir un evento de anafilaxia, recibieron ecalantida para el tratamiento de ataques de HAE posteriores y no tuvieron recurrencia de la hipersensibilidad. Asimismo, tampoco es posible evaluar cuál es la relación entre la seroconversión y la aparición de un evento de anafilaxia futura.

iv. Ensayos clínicos en curso o no publicados

Observational Safety Study for KALBITOR (Ecallantide) in the Treatment of Acute Attacks of Hereditary Angioedema

El objetivo de este estudio fue evaluar la inmunogenicidad e hipersensibilidad con la exposición a ecalantida. Los objetivos específicos fueron 1) Determinar la tasa de reacciones de anafilaxia y de hipersensibilidad tipo I tras la exposición a ecalantida; 2) Determinar la tasa de seroconversión con formación de anticuerpos anti-ecalantida tras la exposición a ecalantida y 3) Determinar la tasa de eventos adversos relacionados con problemas de la coagulación tras la exposición a ecalantida.

Como parte de lo planificado en el protocolo, también se mediría la respuesta al tratamiento mediante la evaluación general del paciente cuatro horas después de la administración del tratamiento. Los pacientes evaluarían su respuesta al tratamiento como "mucho mejor o resuelto", "un poco mejor", "sin cambios", "un poco peor" y "mucho peor". Los datos presentados se basan en la mejor respuesta lograda después de una dosis única de ecalantida (dosis A) para un primer episodio de HAE.

Resultados

De los 200 pacientes planeados se reclutaron a 81 pacientes; pero de ellos, solo 44 recibieron tratamiento con ecalantida. A pesar de que 44 pacientes recibieron tratamiento con ecalantida, solo 28 respondieron a la evaluación de la respuesta al tratamiento. La edad promedio fue 43 años y el 68 % eran del sexo femenino, 21 pacientes ya habían recibido previamente ecalantida y 23 lo recibieron por primera vez.

Según la tabla de resultados, de 44 pacientes que recibieron ecalantida, cuatro pacientes sufrieron reacciones de hipersensibilidad tipo I, y dos cumplieron los criterios de anafilaxia del NIAID. Con estos datos, la tasa de reacciones de hipersensibilidad fue del 9 % y la tasa de anafilaxia fue 4.5 %.

Seis de 41 pacientes tuvieron seroconversión (cualquier anticuerpo) (14.6 %), de los cuales cinco tenían anticuerpos neutralizantes (12.2 %). No se reportó ningún evento relacionado con alteración de la coagulación. Respecto a la evaluación general de la respuesta, solo 28 de 44 respondieron a este desenlace (63 %). La distribución de las respuestas fueron las siguientes: "mucho mejor o resuelto": no reportado, "mejor" 25, "igual" 3, "peor" 0.

Este estudio no pudo cumplir con su objetivo de brindar información acerca del riesgo de eventos de anafilaxia y de hipersensibilidad tras el uso de ecalantida y en un mayor plazo de tiempo. El estudio se inició el 1 de febrero de 2010 y aunque terminó en junio de 2014 según consta en la página ClinicalTrials.gov, solo pudo reclutar el 40 % de la muestra calculada. Con el número disponible de personas que recibieron el tratamiento, la tasa calculada fue 4.5 %, un valor un poco mayor a los calculados en reportes previos. Igualmente, debido al bajo reclutamiento e insuficiente información no se pudo evaluar la relación que tendría la seroconversión con las reacciones de hipersensibilidad y el tiempo de uso. Así, el estudio que se propuso como parte de la evaluación de la seguridad de ecalantida a mayor plazo, quedó detenido y no permite aclarar las dudas acerca de la seguridad de ecalantida.




V. DISCUSIÓN


El presente dictamen recoge la mejor evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de ecalantida como tratamiento de un ataque agudo en pacientes con HAE, en comparación con terapia de soporte o placebo. La información sobre la eficacia de ecalantida en los ataques agudos de HAE proviene de dos ECA de fase III y controlados con placebo: EDEMA3 y EDEMA4. Aunque se mencionaba en el protocolo del estudio EDEMA3 que este tendría una fase de extensión abierta y no controlada de dosis repetidas para ataques agudos nuevos, solo el estudio EDEMA4 publicó su fase de extensión abierta (estudio DX-88/19). Se incluyeron también dos GPS, una serie de casos sobre la seguridad de ecalantida y la descripción de un estudio registrado en *ClinicalTrials.gov* aún no culminado y con resultados preliminares.

Los estudios EDEMA3 y EDEMA4 tuvieron un diseño y realización similares. Inicialmente, cada estudio tenía una fase de doble ciego y una segunda fase opcional de etiqueta abierta. Pero, como se mencionó, no está disponible el reporte de la fase de extensión del estudio EDEMA3. En ambos ensayos, durante la fase doble ciego, los pacientes se presentaron dentro de las 8 horas del inicio de los síntomas de un episodio agudo moderado o severo, y fueron aleatorizados a recibir una dosis única de 30 mg de ecalantida o placebo. Debido a que en 2009 no existía una herramienta *gold standard* para medir los síntomas de HAE, estos ensayos usaron las herramientas de evaluación: TOS y MSCS. El TOS a las 4 horas fue designado como desenlace primario de eficacia en el estudio EDEMA3 y el cambio del MSCS entre el basal y a las 4 horas como desenlace secundario. En el estudio EDEMA4, el cambio del MSCS a las 4 horas fue el desenlace primario de eficacia mientras que el TOS a las 4 horas el desenlace secundario. En el estudio EDEMA3, los pacientes fueron elegibles para recibir una dosis adicional de 30 mg de ecalantida (abierto, Dosis B) en caso de compromiso aéreo severo (SUAC). En el estudio EDEMA4 los pacientes fueron elegibles para recibir una Dosis B por SUAC o por síntomas persistentes y recurrentes. Durante la fase abierta del estudio EDEMA4, los pacientes se presentaron con un nuevo ataque agudo de HAE y recibieron 30 mg por vía SC de ecalantida.


De acuerdo a sus desenlaces primarios de eficacia, los resultados de dos ensayos fase III, EDEMA3 y EDEMA4, apoyan la eficacia de ecalantida en el tratamiento de los ataques agudos del HAE, comparado con placebo. En ambos ensayos se observó una diferencia a favor de ecalantida en la distribución de las medianas de los puntajes de las evaluaciones de la respuesta al tratamiento medidas a las 4 horas con TOS y MSCS. En términos del TOS, los resultados del estudio EDEMA3 (ecalantida vs. placebo: 50.0 vs. 0.00; $p=0.004$) fueron generalmente comparables a los resultados del estudio EDEMA4 (ecalantida vs. placebo: 50.0 vs. 0.0; $p=0.003$). Igualmente, el puntaje del cambio del MSCS a las 4 horas, respecto al basal, favoreció al grupo de ecalantida comparado con placebo y fueron consistentes en ambos estudios, en el estudio EDEMA3 (ecalantida vs. placebo: -1.00 vs. -0.50; $p=0.01$) así como en el estudio EDEMA4 (ecalantida vs. placebo: -1.0 vs. 0.0; $p=0.01$). Asimismo en el estudio



EDEMA3, el promedio del puntaje TOS a las 4 horas en el grupo de ecalantida fue de 46.8 ± 59.3 y de 21.3 ± 69.0 en el grupo placebo. Asimismo, el promedio del cambio en el puntaje de MSCS respecto al basal fue -0.88 ± 1.11 para el grupo ecalantida y -0.51 ± 0.68 para el grupo placebo. En cuanto al estudio EDEMA4, el promedio del cambio en el puntaje de MSCS respecto al basal fue de -0.8 ± 0.6 y de -0.4 ± 0.8 para el grupo placebo; además, el promedio del puntaje TOS a las 4 horas en el grupo de ecalantida fue de 53.4 ± 49.7 y de 8.1 ± 63.2 en el grupo placebo. La diferencia del tratamiento de 0.4 es mayor del MCID estimado en el estudio de validación de este desenlace (Vernon 2009). Por otro lado, no se detectaron diferencias en el tiempo hasta evento en el estudio EDEMA3, pero este desenlace fue independiente de las mediciones de TOS y MSCS, además que la forma de medición de este desenlace y la muestra pequeña podrían haber limitado el poder para detectar alguna diferencia entre los grupos. El estudio EDEMA4 no incluyó ningún desenlace de tiempo hasta evento, pero si presentó las proporciones de pacientes que alcanzaron un valor de TOS por encima del valor mínimo clínicamente significativo ($TOS \geq 50$) en las 4 horas post tratamiento, mostrando una diferencia significativa a favor de ecalantida con respecto a placebo.



La información sobre el uso de ecalantida para ataques subsecuentes proviene de la fase de extensión del estudio EDEMA4 (DX-88/19). En general, el MSCS y el TOS en el estudio DX-88/19 parecen ser consistentes con los observados en los ensayos de una sola dosis, sugiriendo que los efectos de ecalantida no disminuyen con repetición de las administraciones. Sin embargo, estos resultados podrían deberse a una autoselección de respondedores sobre no respondedores, significando que los pacientes con respuestas incompletas o insatisfactorias previas hayan decidido no optar por recibir tratamiento otra vez con ecalantida en futuros ataques. Dada la fisiopatología de base y el hecho que los ataques de HAE son generalmente eventos únicos, es razonable asumir que ecalantida puede ser igualmente eficaz en ataques futuros (Cicardi 1996 y Gompels 2005). Por lo que comparado con placebo, se espera que la mayoría de los pacientes que sufren de un ataque agudo de HAE se beneficien del uso de ecalantida.



Respecto a la seguridad, los eventos adversos más preocupantes fueron la anafilaxia y las reacciones de hipersensibilidad. En la evaluación del FDA (FDA 2009) se identificaron diez eventos de anafilaxia usando los criterios determinados por la NIAID. En base a una población de 255 pacientes con HAE y 916 dosis de ecalantida administradas, la tasa de anafilaxia estimada fue de 3.9 % en pacientes con HAE. Con esta información, la FDA otorgó autorización de uso de ecalantida para los ataques de HAE, pero con el objetivo de obtener información adicional sobre la seguridad del uso crónico de ecalantida, solicitó al fabricante un estudio de seguridad a mayor plazo (DX-88/24). Los objetivos de este estudio eran determinar las tasas de reacciones de anafilaxia y de seroconversión de anticuerpos anti ecalantida, tras la exposición a ecalantida, y también investigar los potenciales factores predictivos de anafilaxia. Por otro lado, la evaluación de la EMA señala que consideraba que la tasa de reacciones de hipersensibilidad eran altas y no quedaron satisfechos con la primera ronda de respuestas por parte del fabricante, quien al ser solicitado de brindar mayor información,

decidió retirar su solicitud de aprobación. La EMA era de la opinión de que los beneficios de ecalantida no superaban a los riesgos.

Lamentablemente, el estudio propuesto para evaluar la seguridad a mayor plazo no pudo ser completado y publicado, sin indicar las razones. A partir de los resultados preliminares publicados en la página de clinicalTrials.gov se sabe que solo 44 de 200 pacientes planeados recibió una dosis de ecalantida. Se reportaron dos casos de anafilaxia, con lo que el cálculo de la tasa de anafilaxia en esta muestra fue de 4.5 %. En base a la revisión de casos, Craig et al., (Craig 2015) estimaron la tasa de anafilaxia y describieron su manejo y desenlaces, tras la exposición a ecalantida. En esta serie de casos se estimó una tasa de 3.5 % tras la exposición por vía SC y de 4.4 % con la exposición EV y SC. Todos los eventos aparecieron dentro de la primera hora después de la administración y todos respondieron al manejo estándar de las reacciones de hipersensibilidad tipo I (epinefrina, antihistamínicos, corticoides, fluidos vía endovenosa y oxígeno) y solo un paciente fue trasladado a la emergencia y permaneció en observación. No hubo ninguna fatalidad o secuelas. La serie presentada por Craig et al reporta una tasa de anafilaxia semejante a la reportada en la evaluación de la FDA (alrededor del 5 %). Los datos disponibles señalan que existe un riesgo aproximado entre 4 y 5 % de una reacción de anafilaxia con el uso de ecalantida, pero fue resuelto sin dejar secuelas o fatalidades y usando tratamiento médico disponible. El resto de reacciones adversas asociadas con el uso de ecalantida incluyeron a cefalea, náuseas, fatiga, diarrea, infección del tracto respiratorio superior y nasofaringitis.

La evidencia revisada muestra que ecalantida puede ofrecer un beneficio respecto a placebo, en el tratamiento de los ataques agudos de HAE, pero con un riesgo importante de sufrir una reacción de anafilaxia. Sin embargo, todos los pacientes que sufrieron esta reacción de anafilaxia fueron manejados con medicación disponible y sin dejar secuelas o provocar la muerte. Se debe tener en cuenta que todos los pacientes con HAE están en riesgo de obstrucción en las vías aéreas y de muerte por asfixia en casos de ataques laríngeos, de ser sometidos a cirugías innecesarias por ataques abdominales o sufrir interrupción de las actividades diarias con ataques cutáneos. Ante la ocurrencia de tales eventos, no existe en la actualidad una opción de tratamiento específico disponible, que no sean las medidas de soporte como antieméticos, opioides, PFC; los cuales no cuentan con evidencia sobre su eficacia. El usar un tratamiento eficaz y oportuno está asociado con una resolución de síntomas más rápido del ataque agudo independientemente de su severidad (Banta 2011). Además, el HAE es una enfermedad rara, lo que significa que son muy pocos los pacientes afectados, con la mayoría de ellos bajo el cuidado de especialistas entrenados en alergia e inmunología, y los pacientes tienden a buscar tratamiento de emergencia en los mismos centros especializados, donde recibirían el tratamiento con ecalantida.

De este modo, considerando que: i) Dado que la HAE es una enfermedad rara, la población de interés del presente dictamen (pacientes que sufren de un ataque agudo de HAE) sería muy pequeña; ii) en EsSalud, estos pacientes no cuentan con una



alternativa de tratamiento para los ataques agudos de HAE (vacío terapéutico); iii) las GPC evaluadas recomiendan el uso de ecalantida, como una alternativa más, en el control de los ataques agudos de HAE; iv) los resultados de los ECA EDEMA3 y EDEMA4 sugieren que ecalantida tiene mayor eficacia (cambio clínicamente significativo de las puntuaciones TOS y MSCS) que placebo en el tratamiento de los ataques moderados y severos de HAE; v) similares resultados del TOS y MSCS se observaron en el estudio observacional (DX-88/19), que sugiere que ecalantida podría ser eficaz en ataques subsecuentes; y vi) aunque ecalantida tiene el riesgo de precipitar una reacción de anafilaxia en aproximadamente el 4 - 5 %, todo los casos fueron manejados con medicación disponible, sin requerimiento de procedimientos invasivos y sin dejar secuelas o provocar la muerte. Por ello, su uso está recomendado exclusivamente en centros hospitalarios especializados en el manejo de estos pacientes. Se concluye que ecalantida puede ser una alternativa en el tratamiento de los pacientes que sufren un ataque agudo de HAE de gravedad moderada a severa dentro del ámbito hospitalario.



VI. CONCLUSIONES

- En el presente dictamen, se evaluó la mejor evidencia científica disponible hasta la actualidad en relación con la eficacia y seguridad de ecalantida en el tratamiento de los ataques agudos de HAE.
- La ecalantida no tiene autorización de uso de Europa. El fabricante retiró su solicitud de aprobación en el 2011, luego que la EMA le solicitara mayor información. En un documento disponible en la página web de la EMA, se afirma que consideraba que el riesgo beneficio no era favorable.
- La FDA autorizó el uso de ecalantida, pero debido a la tasa de anafilaxia de 5 %, solicitó un estudio con mayor seguimiento (un año) con el objetivo de evaluar mejor el perfil de seguridad. Sin embargo, este estudio no fue completado y así no se cuenta con información recogida de manera sistemática y prospectiva.
- La tasa de anafilaxia asociada con el uso de ecalantida es alrededor del 4 %. Todos los pacientes fueron manejados exitosamente con epinefrina, corticoides, antihistamínicos y se resolvieron sin secuelas o fatalidades.
- Los datos provenientes de dos ECA de fase III comparados con placebo mostraron que ecalantida presentó mayores puntuaciones en las herramientas TOS y MSCS en el tratamiento de los ataques agudos de HAE.
- Un estudio observacional (DX-88/19) reportó similares resultados a los ensayos y no se observó alguna tendencia de disminución del efecto de la ecalantida, según un número creciente de episodios agudos.
- Comparado con placebo, la ecalantida ha mostrado beneficio en términos de resolución de síntomas, pero su uso está asociado con un riesgo de anafilaxia. No obstante, los ataques agudos de HAE imponen una carga importante en los pacientes con HAE y pueden poner en riesgo la vida del paciente debido al compromiso aérea en algunos casos. No se cuenta con una alternativa terapéutica en el contexto peruano y la literatura ha mostrado que las reacciones de anafilaxia se resolvieron sin dejar secuelas y usando recursos medicamentos accesibles disponibles, sin necesidad de procedimientos invasivos.
- Por lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de ecalantida para el tratamiento de los ataques agudos en pacientes con HAE, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años 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

El equipo evaluador recomienda a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos de pacientes que son tratados con ecalantida. Además, también se recomienda, reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD- 016. Finalmente, se recomienda realizar la evaluación del paciente respecto al desarrollo de reacciones de hipersensibilidad tipo I, reacciones de anafilaxia y otras reacciones adversas relacionadas al uso del tratamiento propuesto.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Banta E, Horn P, Craig TJ. Response to ecallantide treatment of acute attacks of hereditary angioedema based on time to intervention: results from the EDEMA clinical trials. *Allergy Asthma Proc.* 2011;32(4):319–24.

Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline [published correction appears in *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020 May 6; 16:33]. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019; 15:72. Published 2019 Nov 25.

Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):692–7.

Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:619.

Bork K, Machnig T, Wulff K, et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15:289.

Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):132-150.e3.

Bowen T. Hereditary angioedema: beyond international consensus – circa December 2010 - The Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology Dr. David McCourtie Lecture. *Allergy Asthma. Clin Immunol* 2011; 7:1.

Cicardi M, Agostoni A. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 1996; 334:1666.

Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363(6):523-531

Craig TJ, Li HH, Riedl M, et al. Characterization of anaphylaxis after ecallantide treatment of hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(2):206-212.e4.

EMA [Internet] (2011). Kalbitor: Withdrawal of the marketing authorisation application. Disponible en:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/kalbitor>

FDA [Internet]. (2014). KALBITOR® (ecallantide) injection, for subcutaneous use Initial U.S. Approval: 2009

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125277s071bl.pdf

FDA. [Internet]. (2009). Center for drug evaluation and research application number: BLA 125277 medical review(s). Ecallantide. Disponible en:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/125277s000TOC.cfm

Germanis AE, Speletas M. Genetics of Hereditary Angioedema Revisited. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016 Oct;51(2):170-82. doi: 10.1007/s12016-016-8543-x. PMID: 27116602.

Gompels MM, Lock RJ, Morgan JE, Osborne J, Brown A, Virgo PF. A multicentre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency. *J Clin Pathol*. 2002;55(2):145-7.

Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005; 139:379.

Kaplan AP, Joseph K. The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104:193.

Lehmann A. Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:1187-99.

Levy RJ, Lumry WR, McNeil DL, et al. EDEMA4: a phase 3, double-blind study of subcutaneous ecallantide treatment for acute attacks of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(6):523-529.

Longhurst HJ. Emergency treatment of acute attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: what is the evidence? *Int J Clin Pract*. 2005;59(5):594-9.

Lumry WR, Bernstein JA, Li HH, et al. Efficacy and safety of ecallantide in treatment of recurrent attacks of hereditary angioedema: open-label continuation study [published correction appears in *Allergy Asthma Proc*. 2013 May-Jun;34(3):291]. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34(2):155-161.

Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(8):1575-1596.

National Health Service (NHS) [Internet] (2013) NHS Commissioning Board. Clinical Commissioning Policy: Treatment of Acute Attacks in Hereditary Angiodema (Adult). Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Treatment-of-acute-attacks-in-hereditary-angiodema-adult.pdf>

Observational Safety Study for KALBITOR ®(Ecallantide) in the Treatment of Acute Attacks of Hereditary Angioedema. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01059526>

Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, Stoughton TR, Craig TJ. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy*. 2007; 98:6.

Reshef A, Prematta MJ, Craig TJ. Signs and symptoms preceding acute attacks of hereditary angioedema: results of three recent surveys. *Allergy Asthma Proc* 2013; 34:261.

Riedl M, Gower RG, Chrvala CA. Current medical management of hereditary angioedema: results from a large survey of US physicians. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106:316-22.

Roche O, Blanch A, Caballero T, et al. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94:498.

Tarzi MD, Hickey A, Förster T, Mohammadi M, Longhurst HJ. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. Clin Exp Immunol. 2007;149(3):513–6

van Geffen M, Cugno M, Lap P, et al. Alterations of coagulation and fibrinolysis in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency. Clin Exp Immunol 2012; 167:472

Vernon MK, Rentz AM, Wyrwich KW, White MV, Grienenberger A. Psychometric validation of two patient-reported outcome measures to assess symptom severity and changes in symptoms in hereditary angioedema. Qual Life Res. 2009 Sep;18(7):929-39.

Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. N Engl J Med. 2008;359(10): 1027–1036



IX. ANEXO

ANEXO N° 1. Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir el esquema de ecalantida dentro del hospital¹, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico) de acuerdo a la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes con un ataque agudo de angioedema hereditario (HAE) tipo I y II.
Grupo etario	Pacientes mayores de 12 años.
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	30 mg vía SC por cada episodio agudo de severidad moderada a severa. En casos de que el episodio no mejore, tenga resolución incompleta, o que recurra entre 4-24 horas después de la administración, puede repetirse la dosis de 30 mg de ecalantida SC.
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento²	Se deben cumplir con los siguientes criterios: 1) Diagnóstico de HAE tipo I o II, documentado mediante una de las siguientes: a. Nivel de C4 disminuido (HAE tipo I o II), o b. Cantidad y funcionalidad del C1-INH reducidas* (HAE tipo I), o c. Cantidad del C1-INH normal o elevada, y funcionalidad del C1-INH reducida* (HAE tipo II). 2) Sufrir un ataque agudo de HAE con al menos un síntoma complejo de severidad moderada a severa. *La cantidad y funcionalidad del C1-INH son consideradas reducidas si son menores del 50 % de lo normal.
Presentar la siguiente información al término de la administración del tratamiento y al seguimiento³ con el Anexo N° 07	TOS a las 4 horas. Cambio del puntaje del MSCS a las 4 horas. Cambio puntuación VAS. Tiempo hasta mejora significativa ³ . Reacciones de hipersensibilidad ⁴ . Reacciones de anafilaxia ⁴ . Otras reacciones adversas ⁴ .
Criterios para la suspensión del medicamento	Reacción de anafilaxia y prueba dérmica positiva subsiguiente.

¹ Ecalantida será administrada exclusivamente dentro de un hospital y por médicos especialistas que diferencien un ataque agudo de una reacción de hipersensibilidad tipo I.

² Catalogado por el médico tratante. ³ Tiempo hasta mejora significativa: definido como el primer momento en el que el paciente tiempo reportó sentirse "bastante mejor o resuelto" en la respuesta general dentro de las 4 horas de recibir el medicamento (minutos). ⁴ Notificación de sospecha de reacción adversa y/o informe de investigación de sospecha de reacción adversa del Comité de Farmacovigilancia (el informe se origina previa notificación de sospecha de reacción adversa (hoja amarilla) enviada al Comité de Farmacovigilancia, siguiendo lo establecido en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud" http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecn/RS_002-IETSI-2019.pdf), de corresponder.

*El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

IMPORTANTE:

Al considerar la situación de emergencia en la que se encuentra el paciente, el médico especialista tratante para indicar y solicitar la prescripción del medicamento ecalantida, deberá completar el formato de solicitud/autorización de uso de ecalantida, en el que conste la evaluación médica realizada y el cumplimiento de las condiciones descritas en el Anexo N° 01 para lo cual se recomienda el empleo del formato descrito en el siguiente Anexo N° 02, así como el formato de Conflicto de Interés de acuerdo a la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016. Posteriormente, en el plazo máximo de hasta 72 horas útiles, ambos documentos deberán ser remitidos al Comité Farmacoterapéutico para regularizar el procedimiento de autorización. Los establecimientos de salud que tienen el nivel y la capacidad resolutoria para atender el contexto autorizado podrán realizar coordinaciones con sus Comités Farmacoterapéuticos con el objetivo de optimizar el flujo del procedimiento a seguir, pero sobre la base de lo establecido en el presente documento.

ANEXO N.º 2. Formato de Solicitud/Autorización de Uso de Ecalantida

FORMATO DE SOLICITUD / AUTORIZACIÓN DEL USO DE ECALANTIDA EN CASOS DE EMERGENCIA (Condiciones de uso)		
APELLIDOS DEL PACIENTE	NOMBRES DEL PACIENTE	PRODUCTO FARMACÉUTICO: ECALANTIDA
		Cantidad solicitada en EMG:
N.º HISTORIA CLÍNICA	FECHA DE PRESCRIPCIÓN	



Sobre el diagnóstico del paciente		
1. ¿La edad del paciente es ≥ 12 años?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
2. ¿El paciente tiene el diagnóstico de angioedema hereditario (HAE) por deficiencia de C1-INH, tipo I o tipo II?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
2.a. ¿El paciente cuenta con resultados de reducción documentada de la cantidad o funcionalidad de C1-INH (por debajo del 50 % de lo normal)?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
2.b. ¿El paciente cuenta con resultados de nivel de C4?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
3. ¿El paciente tiene el diagnóstico de ataque agudo de angioedema hereditario (HAE)?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
3.a. ¿El paciente presenta angioedema a nivel de: laringe, cara, cuello, lengua o abdomen)?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Sobre las contraindicaciones de ecalantida		
4. ¿El paciente tiene antecedente de hipersensibilidad grave a ecalantida (p.ej. reacción anafiláctica, reacción cutánea grave)?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
5. ¿El paciente tiene prueba dérmica positiva?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No

* Todas las respuestas deben estar debidamente sustentadas en la historia clínica.

FIRMA Y SELLO
 Nombre y apellidos completos del médico tratante:

FIRMA Y SELLO
 Nombre y apellidos completos del jefe de servicio:

X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed	Resultado
	Fecha de búsqueda: 19 de julio de 2022	
Estrategia	#1 (Ecallantide[Supplementary Concept] OR Ecallantide[tiab] OR Kalbitor[tiab])	196
	#2 (Angioedema[Mesh] OR Angioedema*[tiab] OR Quincke*[tiab] OR Angioneurotic Edema*[tiab] OR Giant Urticaria[tiab])	10047
	#3 (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Ransom*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[all] OR Technology Appraisal[all] OR HTA[all] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	1711193
	#4 #1 AND #2 AND #3	42

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library	Resultado
	Fecha de búsqueda: 19 de julio de 2022	
Estrategia	#1 Ecallantide:ti,ab,kw	44
	#2 Kalbitor:ti,ab,kw	0
	#3 MeSH descriptor: [Angioedema] explode all trees	240
	#4 Angioedema*:ti,ab,kw	886
	#5 Quincke*:ti,ab,kw	334
	#6 (Angioneurotic NEAR/1 Edema*):ti,ab,kw	647
	#7 (Giant NEAR/1 Urticaria):ti,ab,kw	0
	#8 #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1483
	#9 #1 AND #8	34

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS	Resultado
	Fecha de búsqueda: 19 de julio de 2022	
Estrategia	#1 Ecallantide OR Kalbitor [Words]	0

DEFINICIONES DE LOS DESENLACES

Treatment Outcome Score (TOS)

Es una puntuación compuesta por los siguientes elementos:

- identificación del complejo de síntomas (paciente)
- evaluación de la severidad de cada complejo de síntomas al inicio (médico y paciente), en leve, moderado y severo
- evaluación de la respuesta de cada complejo de síntomas posterior a la dosis (mejora significativa, mejora, sin cambios, empeoramiento o empeoramiento significativo)

Mean Symptom Complex Severity (MSCS)

MSCS fue calculado para cada paciente al inicio, 4 y 24 horas. El MSCS es la media aritmética de los grados de síntomas (Normal=0, leve=1, Moderado= 2, Severo=3).

Gravedad del ataque agudo

Moderada: cuando los síntomas son tales que es altamente deseable un tratamiento o intervención y existe un impacto negativo en las actividades diarias (manos hinchadas/ no pueden abotonarse, pies hinchados/molestias al usar calzados)

Severa: si los síntomas requieren tratamiento debido a la incapacidad de realizar actividades de la vida diaria (garganta hinchada/ dificultad para respirar, labios hinchados/no poder comer, pies hinchados/no poder caminar)

Criterios clínicos para el diagnóstico de anafilaxia de la *National Institute of Allergy and Infectious Disease/ Food Allergy and Anaphylaxis Network*

La anafilaxia es altamente probable cuando uno o de los siguientes tres criterios se cumplen:

1. Inicio agudo de la enfermedad (minutos a varias horas) con compromiso de la piel, mucosas, o ambas (ej. habones generalizados, prurito o sofocos; hinchazón de labios, lengua, úvula), y al menos uno de los siguientes:
 - a) Compromiso respiratorio (ej. disnea, broncoespasmo con sibilancias, estridor, reducción del PEF, hipoxemia)
 - b) Presión arterial reducida o síntomas asociados de disfunción de órganos blanco (hipotonía, colapso, síncope, incontinencia)
2. Dos o más de los siguientes que ocurren rápidamente después de la exposición (minutos a varias horas)
 - a) Compromiso muco cutáneo (ej. habones generalizados, prurito o sofocos; hinchazón de labios, lengua, úvula)
 - b) Compromiso respiratorio (ej. disnea, broncoespasmo con sibilancias, estridor, reducción del PEF, hipoxemia)

- c) Presión arterial reducida o síntomas asociados de disfunción de órganos blanco (hipotonía, colapso, síncope, incontinencia)
 - d) Síntomas gastrointestinales persistentes (ej. Cólicos abdominales, vómitos)
3. Presión arterial reducida después de la exposición al agente (minutos a varias horas)
- a) Niños: presión arterial sistólica baja según edad o una reducción de más del 30 % de la presión arterial sistólica
 - b) Adultos: presión arterial menor a 90 mmHg o una reducción de más del 30 % de la presión arterial basal de la persona

Tomado de *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 117, Sampson et al, *Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/ Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium*, pages 391-397, 2006



FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA A ECALANTIDA EN EL TRATAMIENTO DE LOS ATAQUES AGUDOS EN PACIENTES CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO



Setiembre, 2022

AUTORES

Vladimir Santos Sánchez

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta

Directora de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Paola Zohely Fernández Rojas

Miembro del equipo de Farmacovigilancia-IETSI-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. **PROTOCOLO DE FARMACOVIGILANCIA N°02-2022:**
Farmacovigilancia intensiva a Ecalantida en el tratamiento de los ataques agudos en
pacientes con angioedema hereditario

CONTACTO

Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta

Lisbeth.rodriguez@essalud.gob.pe

Tel.: 265-6000, anexo 1953

Av. Arenales 1302, of. 310, Jesús María, Lima 11



INTRODUCCION

La farmacovigilancia es la actividad asistencial relacionada a la detección, evaluación, comprensión y prevención de reacciones adversas a los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos, como falta de efectividad, el uso *off label*, entre otros.

Según la Directiva que regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de ESSALUD N°022 IETSI- ESSALUD 2019 V-01, se debe realizar farmacovigilancia intensiva a los productos farmacéuticos que: sean solicitados según el petitorio farmacológico de EsSalud, como requisito del dictamen de aprobación fuera del petitorio, por problemas de seguridad detectados mediante farmacovigilancia espontánea o se disponga de insuficiente información sobre su perfil de seguridad (1).

El Angioedema Hereditario (HAE) es una enfermedad genética rara, se desconoce la prevalencia en el Perú, pero a nivel mundial se reporta que esta enfermedad afecta a una de cada 50 000 a 150 000 personas (2).

El presente protocolo tiene como objetivo implementar farmacovigilancia intensiva a Ecalantida, considerando el dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 030-DETS-IETSI-2022, su alto costo y los problemas de seguridad que pudiesen presentarse, sobre todo **reacciones de hipersensibilidad** incluida la **anafilaxia** ocurrida en el 4 % de los pacientes tratados con Ecalantida, según los estudios clínicos revisados. Asimismo, debido a la similitud entre los síntomas de hipersensibilidad y los de un ataque agudo de HAE, se recomienda que los pacientes deben ser estrechamente monitoreados (2).

1. INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE ECALANTIDA (3)

Los datos sobre las reacciones adversas relacionadas a Ecalantida administrada vía intravenosa o subcutánea, provienen de los ensayos clínicos realizados en 255 pacientes de 10 a 78 años de edad. El 66 % era de sexo femenino y el 86 % era caucásico.

En general, las reacciones adversas más frecuentes en este grupo de pacientes fueron cefalea (16%), náuseas (13%), fatiga (12%), diarrea (11%), infecciones de las vías respiratorias superiores (8%), reacciones en el lugar de la inyección (7%), rinitis (6%), vómitos (6%), prurito (5%), dolor en la parte superior del abdomen (5%) y pirexia (5%).

Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia (3)

Se han producido reacciones de hipersensibilidad posiblemente graves, incluida la anafilaxia. En los estudios clínicos, de los 255 pacientes con HAE tratados con Ecalantida administrada vía intravenosa o subcutánea, 10 pacientes (4%) experimentaron anafilaxia.

En el subgrupo de 187 pacientes tratados con Ecalantida subcutánea, 5 pacientes (3%) experimentaron anafilaxia. Los síntomas asociados con estas reacciones han incluido malestar torácico, rubor, edema faríngeo, prurito, rinorrea, estornudos, congestión nasal, irritación de garganta, urticaria, sibilancia e hipotensión. Estas reacciones se produjeron en el término de la primera hora después de la dosis. Otras reacciones adversas que indican reacciones de hipersensibilidad incluyeron las siguientes: prurito (5%), erupción cutánea (3%) y urticaria (2%).



2. INFORMACIÓN DE SEGURIDAD POST-MARKETING DE ECALANTIDA

Información reportada en la VigiAccess (4)

Según la base de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) denominada VigiAccess, se tienen 1227 registros de eventos adversos (EA) con Ecalantida recibidos desde el año 2010 a la actualidad. **No se especifica vía de administración ni marca del producto biológico.**

En la tabla 1, se detallan los eventos adversos (EA) con los síntomas y signos más notificados según el sistema afectado:

Tabla. N.º 01 EA registrados para Ecalantida por sistema afectado

Sistema afectado	Signos y síntomas notificados
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Malestar, dolor, hinchazón, sensibilidad abdominal, dolor en el sitio de inyección, pyrexia, fatiga, dolor de pecho, molestias en el pecho, etc.
Gastrointestinales	Nauseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, hinchazón de lengua, distensión abdominal, molestias abdominales, estreñimiento, disfagia, obstrucción intestinal, dolor abdominal superior, etc.
Sistema nervioso central	Dolor de cabeza, mareos, migraña, pérdida de la conciencia, parestesia, sensación de calor, accidente cerebrovascular, síncope, tremor, etc.
Trastornos del Sistema Inmune	Hipersensibilidad, anafilaxia, shock anafiláctico, trastorno autoinmune, alergia estacional, etc

Con respecto a la edad, según la fig. N.º 01, el rango de edad con mayor número de notificaciones de EA fue el 18 a 44 años, seguido del de 45 a 64 años, es posible que este grupo de personas hayan estado más expuestas a Ecalantida.

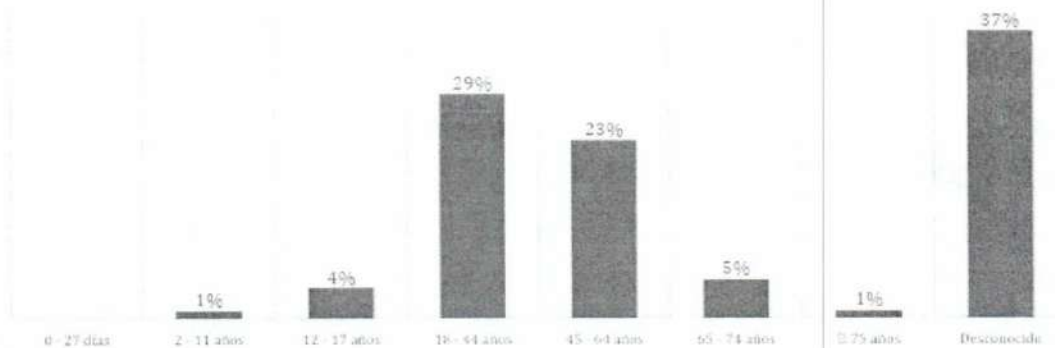


Fig. N.º 01 Porcentaje de EA notificados para Ecalantida según grupos de edad

En relación al género, las mujeres fueron las más afectadas (71%). Se desconoce si el grupo femenino estuvo más expuesto al Ecalantida.



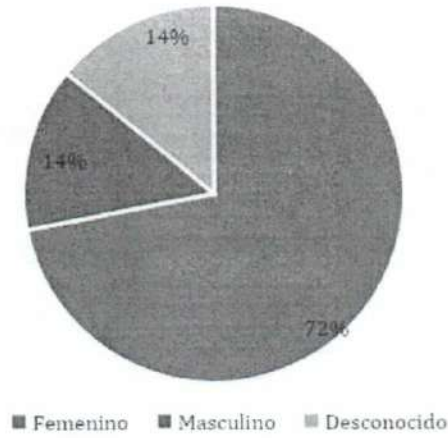


Fig. N.º 02 Porcentaje de EA notificados para Escalantida según género

Finalmente, la proporción de notificaciones de EA para Escalantida fue mayor durante el año 2015 (26%), decayendo el número de notificaciones desde el 2018 a la actualidad.

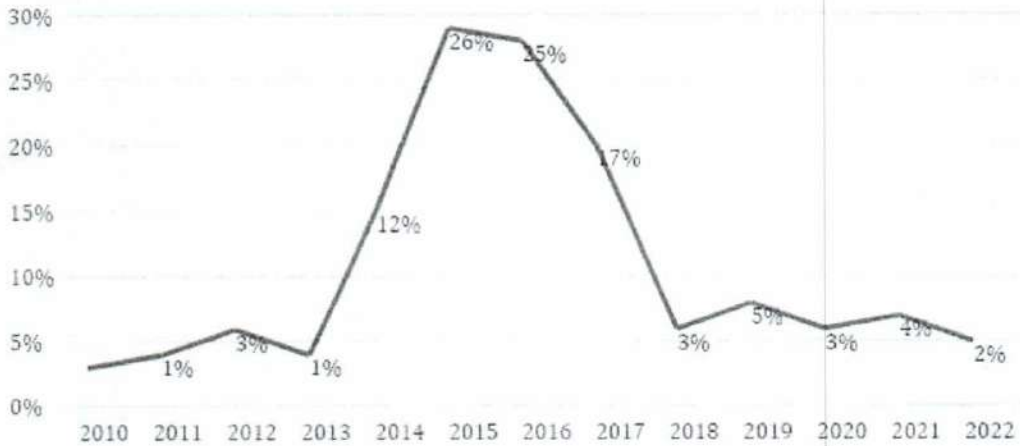


Fig. N.º 03 Porcentaje de EA registrados para Escalantida según año

1. FINALIDAD

Garantizar la seguridad de la administración de Ecalantida en pacientes de EsSalud.

2. OBJETIVO

Objetivo general:

Vigilar las reacciones de Hipersensibilidad y otras Sospechas de Reacciones Adversas (SRAM) asociadas a la administración de Ecalantida en el tratamiento de los ataques agudos en pacientes con angioedema hereditario, en EsSalud.

Objetivos específicos:

- Identificar las reacciones de hipersensibilidad relacionadas a la administración de Ecalantida usada en el tratamiento de los ataques agudos en pacientes con Angioedema Hereditario.
- Caracterizar las sospechas de reacciones adversas medicamentosas relacionadas a la administración de Ecalantida usada en el tratamiento de los ataques agudos en pacientes con angioedema hereditario.
- Evaluar la causalidad de las sospechas de reacciones adversas medicamentosas relacionadas a Ecalantida por el Algoritmo de Karch y Lasagna modificado.
- Establecer el riesgo-beneficio de la administración de Ecalantida.

3. METODOLOGÍA y ACTIVIDADES

3.1 Población Objetivo

Pacientes iniciadores mayores de 12 años que reciban Ecalantida para el tratamiento de los ataques agudos de Agioedema Hereditario.

3.2 Metodología de Seguimiento

a.- Identificación del paciente: El médico tratante de la emergencia realizará el diagnóstico de HAE según lo solicitado por el dictamen. Solicitará Ecalantida para su administración y registrará en la Historia clínica electrónica la dosis, fecha y hora de administración del producto farmacéutico. De presentarse alguna SRAM, se registrará directamente en el ESSI (Ver sección d).

*Los datos de todos los pacientes a quienes se les administre Ecalantida: nombre, N° DNI y número de celular, serán enviados al correo del Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y tecnovigilancia (CRI-EsSalud) ietsi.fv.tv@gmail.com dentro de las 24 horas de conocido el diagnóstico.

b.- Derivación de información al Comité de Farmacovigilancia (CFV): Identificado el paciente expuesto Ecalantida, el **CRI-EsSalud** enviará los datos de los pacientes al CFV del respectivo centro asistencial para que puedan continuar con el seguimiento.

c.- Durante el seguimiento (Día 3 y 7): El Comité de Farmacovigilancia realizará el seguimiento mediante dos (02) llamadas telefónicas a cada paciente, las cuales se realizarán los días tres (03) y siete (07) después de la administración (Día 1). El seguimiento consistirá en una entrevista abordando interrogantes en busca de señales o sospechas de reacciones adversas relacionadas a la administración de Ecalantida. En



caso el paciente haya manifestado alguna SRAM y no se haya recuperado, culminado el periodo de seguimiento, se realizará una llamada adicional para conocer el desenlace de la misma.

De presentarse alguna SRAM se registrará la información en el Anexo 1 (registro rápido de información) hasta culminar el seguimiento. Posteriormente se registrarán las SRAM detectadas en el aplicativo para la Gestión de SRAM a través del Link: <https://apps.essalud.gob.pe/ietsi-reacciones/#/sram> (Ver sección d).

d.- Registro de las sospechas de reacciones de reacciones adversas al medicamento (SRAM) y evaluación de causalidad:

- EL médico tratante de la emergencia que identifique una SRAM, registrará la información en el ESSI.
- El CFV responsable del seguimiento, utilizará como herramienta el Anexo 1 con fines de consolidar la información de las SRAM detectadas durante las llamadas telefónicas hasta culminar el seguimiento por paciente. Finalmente registrará las SRAM detectadas en el aplicativo para la Gestión de SRAM a través del Link: <https://apps.essalud.gob.pe/ietsi-reacciones/#/sram>.
- El CFV realizará la evaluación de causalidad de las SRAM a Ecalantida directamente desde el aplicativo, utilizando el algoritmo de *Karch y Lasagna* modificado. Verificará la historia clínica del paciente y de ser necesario, realiza la gestión del riesgo clínico en coordinación con el médico prescriptor de Ecalantida.
- El CRI-EsSalud, gestor de las SRAM a nivel de EsSalud, revisará periódicamente la información del aplicativo y derivará la información a DIGEMID, respetando los tiempos de 24 horas para casos graves y 72 horas para casos moderados/leves.
- Tener en cuenta que un SRAM es cualquier reacción nociva no intencionada que aparece posterior a la administración de un medicamento, siendo su clasificación:
 - ✓ SRAM leve: reacción asintomática o con sintomatología que no interrumpe la actividad diaria del paciente. No requiere tratamiento.
 - ✓ SRAM moderada: reacción adversa que interfiere de manera moderada con la actividad diaria del paciente, requiere tratamiento farmacológico si está disponible.
 - ✓ SRAM grave: reacción que incapacite al paciente en realizar sus actividades diarias, pone en riesgo la vida del paciente, requerir hospitalización o la prolongue, cause invalidez o secuelas permanentes, o cause la muerte del paciente.

e.- Elaboración de la Base de datos

- El CRI-EsSalud será el responsable de consolidar los datos del paciente y las SRAM que se hayan presentado durante el uso del producto farmacéutico. Elaborará la base de datos y el informe final, donde se describirán los resultados y conclusiones del seguimiento.



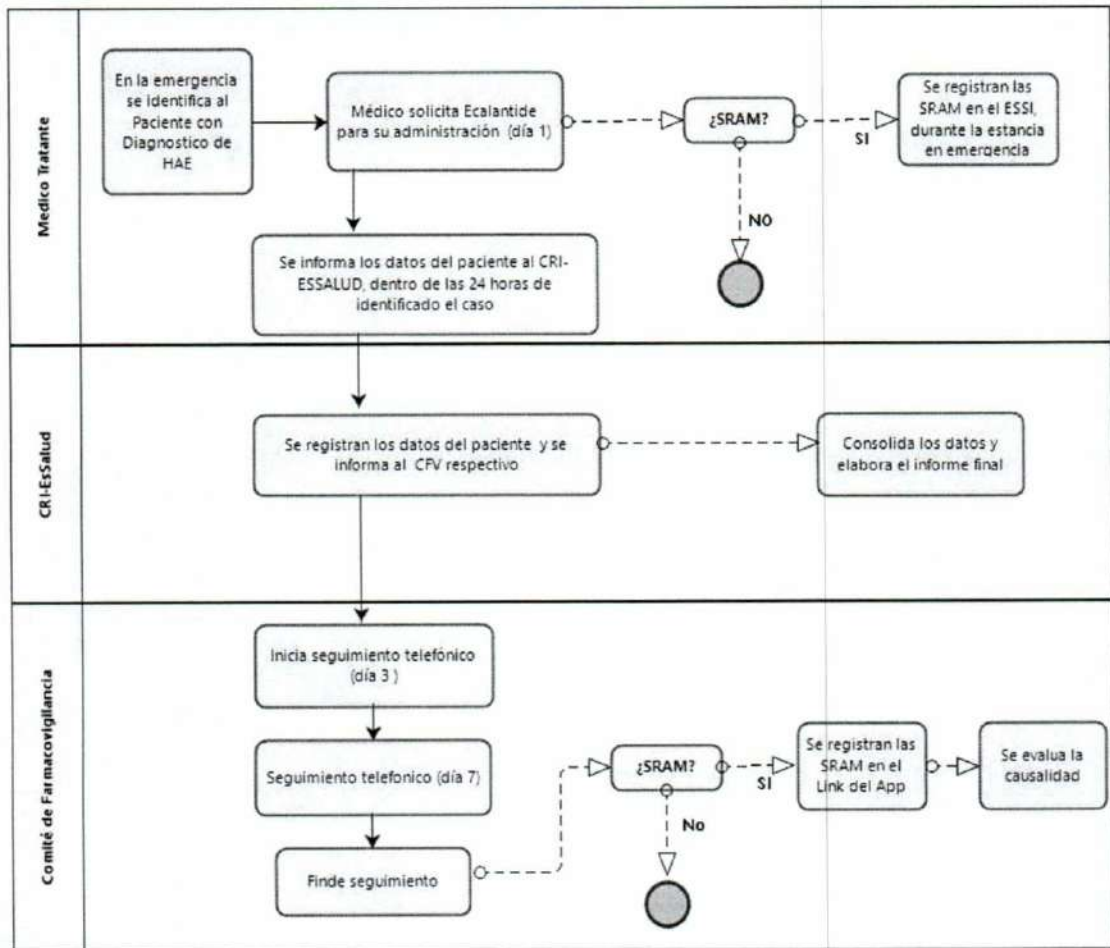


Fig. N.º 04 Flujograma de Metodología de Seguimiento

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Directiva que regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de ESSALUD N°022 IETSI- ESSALUD 2019 V-01.
2. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 030-DETS-IETSI-2022
3. FDA. Ficha técnica o resumen de las características del producto KALBITOR. Food and Drug Administration.
4. Información de Eventos Adversos. Vigiacess. Disponible en: <https://www.vigiaccess.org/>

