

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%), rinoфаринgitis (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, distension 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, temblor, etc.
Trastornos del Sistema Inmune	Hipersensibilidad, anafilaxia, shock anafiláctico, trastorno autoinmune, alergia estacional, etc

Con respecto a la edad, según la fig. N° 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.

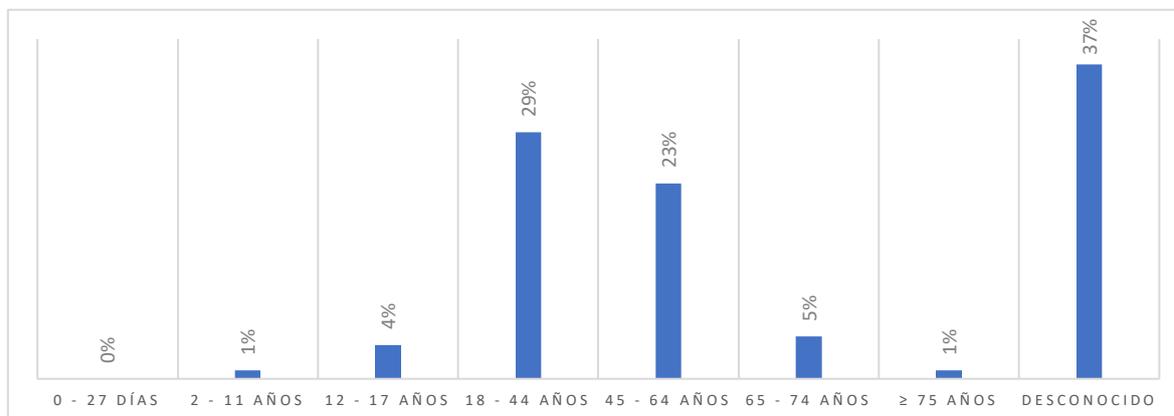


Fig. N.º 01 Porcentaje de EA notificados para Ecalantida según grupos de edad

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

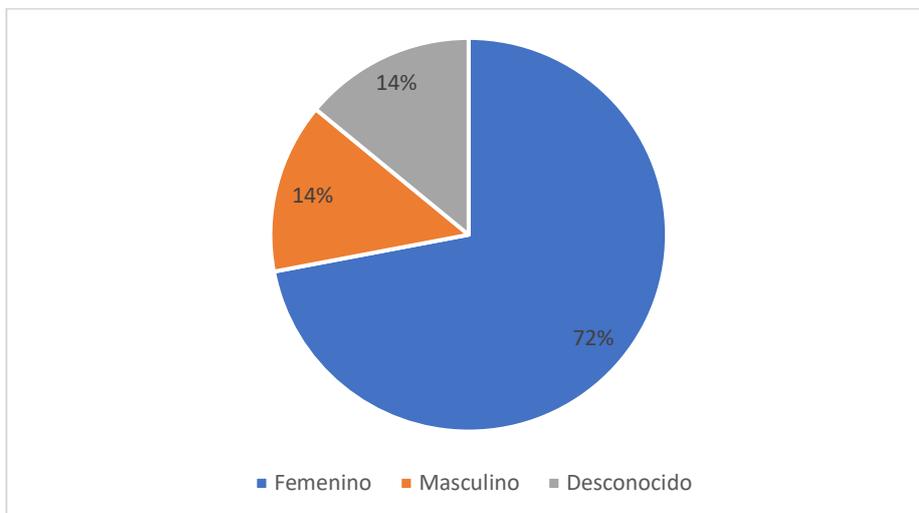


Fig. N.º 02 Porcentaje de EA notificados para Ecalantida según género

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

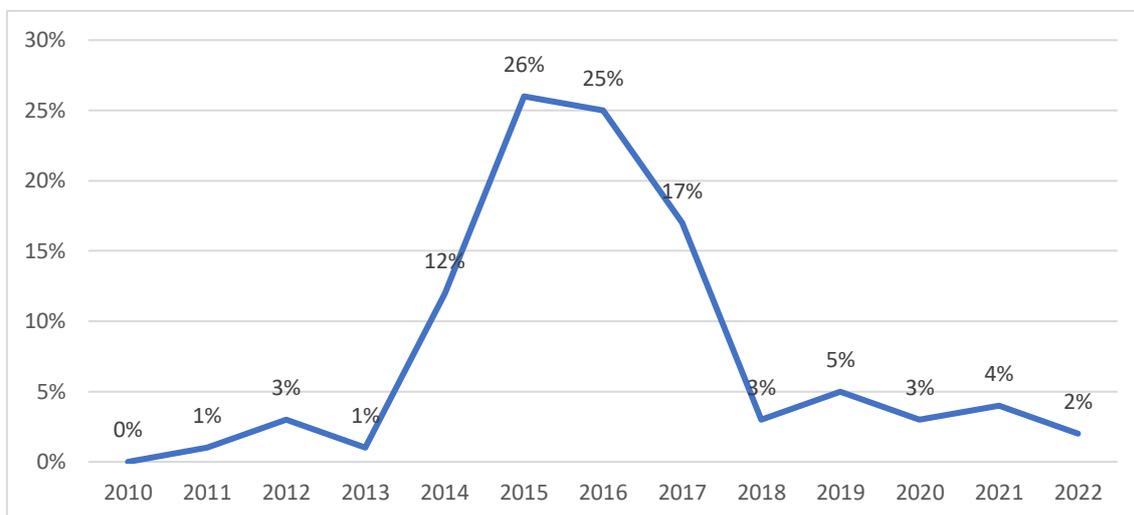


Fig. N.º 03 Porcentaje de EA registrados para Ecalantida según año

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 Angioedema Hereditario.

3.2 Metodología de Seguimiento

a.- Identificación de sospechas de reacciones adversas durante la administración de Ecalantida en la Emergencia:

- El médico de emergencia realizará el diagnóstico de HAE según lo dispuesto por el dictamen. Solicitará Ecalantida para su administración y registrará en la Historia clínica electrónica la dosis, fecha y hora de administración del medicamento.
- El médico tratante de la emergencia será el responsable de monitorear al paciente e identificar signos y síntomas que den indicio de una reacción de Hipersensibilidad, anafilaxia u otras SRAM, hasta una hora posterior a la administración de Ecalantida.
- De presentarse alguna SRAM, el médico tratante registrará directamente en el ESSI (en la pestaña de sospechas de reacciones adversas a medicamentos), lo que quedará registrado y será evaluado por el Comité de Farmacovigilancia del respectivo centro

asistencial, con la finalidad de identificar alguna relación entre el problema de seguridad y los fármacos descritos y de ser necesario, remitirá recomendaciones.

- 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.- Actividades del Comité de Farmacovigilancia:

- 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.

- Sobre el seguimiento intensivo:

- ✓ **El Comité de Farmacovigilancia** realizará el seguimiento intensivo mediante dos (02) llamadas telefónicas a cada paciente, las cuales se realizarán los días tres (03) y siete (07) después de la administración (día 01). 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.
- ✓ 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>.

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.
- ✓ Mensualmente se completará en Anexo N°2 con fines de consolidar la información de todos los pacientes seguidos.

- Sobre la evaluación de causalidad y la gestión de riesgo:
 - ✓ El Comité evalúa todas las notificaciones de SRAM registradas en la bandeja de entrada del aplicativo de gestión de RAM. Las evaluaciones a realizar son las de causalidad, gravedad y preventabilidad (este último solo cuando corresponde).
 - ✓ Si hay recomendaciones, el Comité lo hará saber al notificador y/o médico tratante y al Comité farmacoterapéutico, sobre todo para las RAM graves.

c.- Actividades del CRI-EsSalud

- 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.
- El CRI-EsSalud se encargará de hacer el monitoreo a los Comités de Farmacovigilancia participantes de la presente Farmacovigilancia intensiva.
- 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. Revisará periódicamente las historias clínicas electrónicas, elaborará la base de datos y el informe final, donde se describirán los resultados y conclusiones del seguimiento.

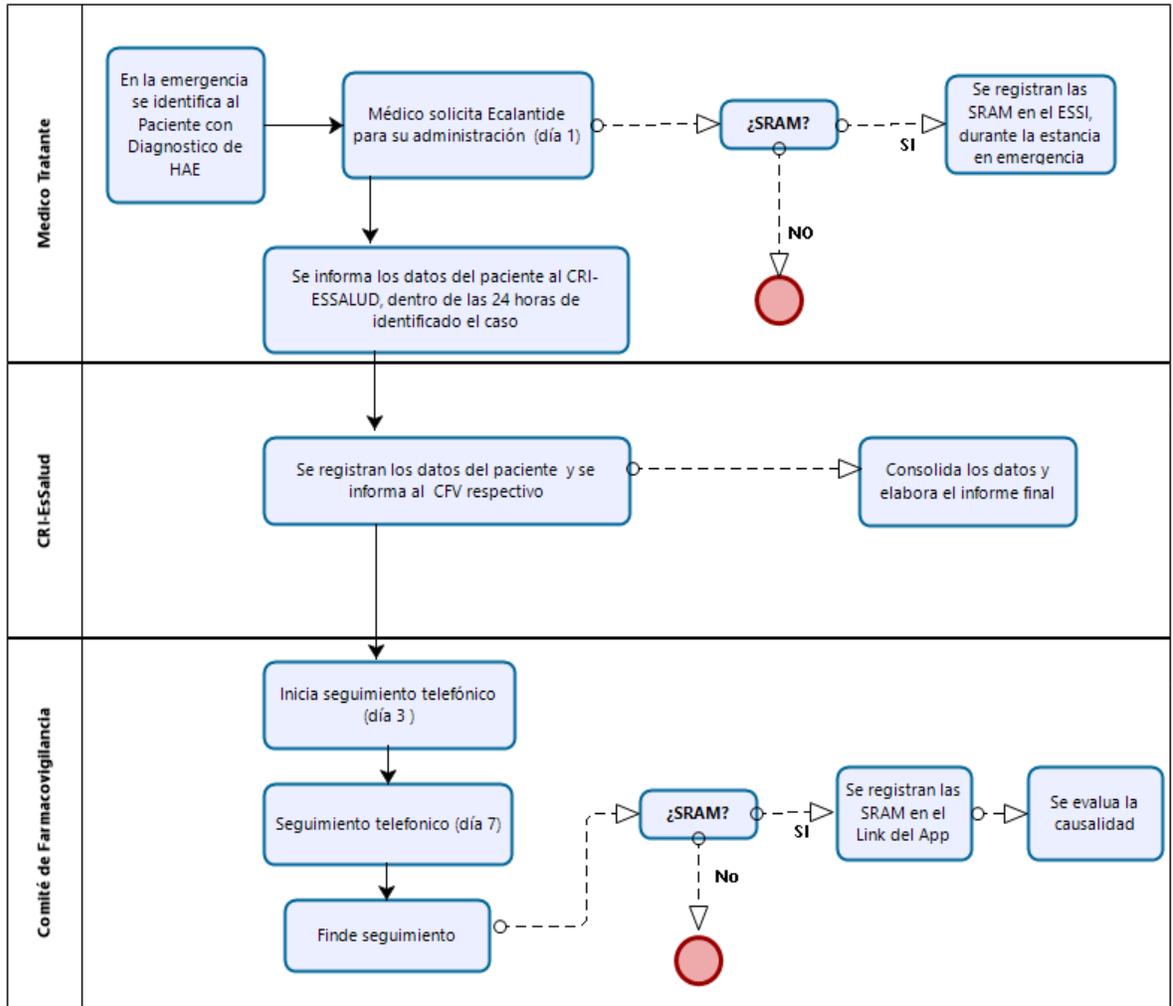


Fig. N.º 04 Flujograma de Metodología de Seguimiento

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/>

