

CUARTO EJERCICIO: SUPUESTO PRÁCTICO

ÁREA: FARMACOVIGILANCIA

El Titular de Autorización de Comercialización del medicamento carpitinimumab (nombre ficticio) ha solicitado la autorización de comercialización para el tratamiento del cáncer de ovario a dosis de entre 250 mg/día y 750 mg/día.

Para ello ha presentado los siguientes datos de seguridad de su medicamento:

- Estudios preclínicos:
 - o Leucopenia en estudios experimentales en roedores
 - o Cataratas en estudios experimentales de roedores
- Estudios clínicos:
 - o Se observó un descenso de plaquetas por debajo de niveles basales después de 4 semanas de tratamiento en el grupo de carpitinimumab
 - o Se observó un 3% de fracturas vertebrales en el grupo de carpitinimumab en relación con 0% en el grupo placebo
 - o Fototoxicidad: en todos los ensayos clínicos los pacientes fueron protegidos de la luz solar y la UV excepto en el ensayo CAPE34. En este último ensayo, 4 pacientes presentaron fototoxicidad de un total de 1.500 pacientes (uno después de ir a una "cabina solar")

Preguntas

- 1- Defina los riesgos importantes identificados y potenciales que deben de ser reflejados en el Plan de Gestión de Riesgos y discuta qué información debería necesitar para justificar la información desconocida. **4 puntos**
- 2- Tras la autorización, se recibe una notificación espontánea de un caso de agranulocitosis en la base de datos FEDRA. Una mujer de 23 años en tratamiento con carpitinimumab, 250mg diario desde agosto de 2018. No se le administraba otra medicación. En enero de 2019 desarrolla infección respiratoria y al realizar control analítico se observa ligera neutropenia de 1.400 cel/mm³ (límite inferior de normalidad 1.500 cel/mm³). El 17/02/2019 acude a Urgencias por úlcera bucal, astenia de 24 horas de evolución y fiebre de 38°C desde hace tres días. Neutrófilos 50 cel/mm³ por lo que se le diagnostica agranulocitosis. Se retira el medicamento y la paciente queda ingresada en el hospital hasta su total recuperación. Después de tres meses la paciente vuelve a iniciar el tratamiento produciéndose un descenso de neutrófilos por lo que se le retira el medicamento.
Suponiendo que no hay información de posible toxicidad hematológica en la ficha técnica, realice la evaluación cualitativa de este caso. **4 puntos**
- 3- A raíz del caso de agranulocitosis con carpitinimumab se realiza un análisis de desproporcionalidad en la base de datos FEDRA utilizando la consulta estandarizada (SMQ) de MedDRA Agranulocitosis. **4 puntos**

Criterios de consulta:

Fecha de análisis: 01/01/2014- 31/05/2021

Fármaco sospechoso: carpitinimumab

Reacción adversa: SMQ Agranulocitosis

Tipo de notificación: Espontánea

	Caso	%	No Caso	
Expuesto	27	13.92 %	167	194
No Expuesto	1,618	0.97 %	165,795	167,413
	1,645		165,962	167,607
ROR =	16.57	IC 95 % =	(11.00 - 24.95)	
CI =	3.26	IC 95 % =	(2.69 - 3.84)	
chi2 Yates =	334.17			

- 3.1 ¿Cómo interpretaría el valor “27” de la tabla?
- 3.2 ¿Cómo interpretaría el valor “1.645” de la tabla?
- 3.3 Interprete el estadístico de desproporción Reporting odds ratio (ROR)
- 3.4 ¿Con estos datos consideraría la agranulocitosis una posible señal para este medicamento?

4- El Titular de Autorización de Comercialización de carpitinimumab ha realizado un estudio para evaluar este posible riesgo de agranulocitosis. Los datos del estudio se muestran en la siguiente tabla. **4 puntos**

Tabla de incidencia, riesgo relativo y Hazard ratio ajustado para agranulocitosis tras exposición a carpitinimumab

	Pacientes-año	Casos	Incidencia por 100.000 pacientes - año	RR [95% CI]	HRa [95%CI]
Expuestos < 500 mg	439.949	20	4,5	Ref.	Ref.
Expuestos ≥ 500 mg	288.544	69	23,8	5,2 [3,2-8,6]	6,6 [4,0-11,1]
Dosis acumuladas					
500mg-1g	53.744	2	3,7	0,8 [0,2-3,5]	1,1 [0,3-4,9]
1g- 1,5g	79.202	6	7,6	1,7 [0,7-4,1]	2,2 [0,9-5,6]
1,5g- 2g	115.594	30	26,0	5,7 [3,2-10,1]	6,4 [3,6-11,5]
2g-2,5g	29.390	16	54,4	12,0 [6,2-23,1]	11,3 [5,8-22,2]
≥ 2,5g	11.615	15	129,1	28,4 [14,5-55,5]	21,7 [10,8-43,5]

- 4.1 ¿Qué posible diseño(s) se ha seguido para obtener estos datos?
- 4.2 Interpreten los estimadores del riesgo

5- Proponga medidas de minimización de riesgo para la agranulocitosis y justifíquelas. **4 puntos**