

CUARTO EJERCICIO: SUPUESTO PRÁCTICO

ÁREA: farmacovigilancia

Por favor, conteste **breve y razonadamente** a las siguientes preguntas.

Cada pregunta tiene un valor de 2 puntos.

Neurodeprín es un nuevo medicamento cuyo principio activo tiene un mecanismo de acción innovador para el tratamiento de la depresión mayor. En el mercado se dispone únicamente de otro medicamento (Depravos) con el mismo mecanismo de acción, pero con un principio activo diferente (nombres ficticios).

Pregunta 1

Para solicitar la autorización de comercialización por procedimiento centralizado, el titular de autorización de comercialización (TAC) ha presentado los siguientes datos de seguridad de Neurodeprín:

1. Resultados de los estudios preclínicos:
 - 1.1. Diabetes en estudios experimentales en roedores
2. Resultados de los ensayos clínicos aleatorizados en fase III realizados en pacientes adultos con depresión mayor tratados con Neurodeprín frente a placebo.

Acontecimiento adverso	Placebo (%)	Neurodeprín (%)
Tromboembolismo venoso	4,0	1,6
Trombocitopenia	0,3	3,7
Arritmias ventriculares	2,2	5,9
Fibrosis pulmonar	1,5	0,3
Infarto agudo de miocardio	2,1	1,9
Fracturas	3,5	0,9
Hemorragia gastrointestinal	0,1	4,3

3. Además, se sabe que el medicamento Depravos, con el que comparte mecanismo de acción, tiene un riesgo identificado de pancreatitis.

Plantee cuáles serían los riesgos importantes identificados y potenciales de Neurodeprín que podrían incluirse en el Plan de Gestión de Riesgos.

En el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano se informa de los casos notificados de daño hepático ocurridos en España y registrados en la base de datos FEDRA, en los que el fármaco sospechoso es Neurodeprín. Estos casos han ocurrido durante los cinco años posteriores a la fecha de comercialización. La información de los casos se muestra en la siguiente tabla:

Casos registrados en FEDRA con daño hepático grave ocurridos tras la administración de Neurodeprín

Nº y Comunidad Autónoma de procedencia	Edad y sexo del paciente	Dosis/día Indicación	Periodo de latencia	Gravedad y desenlace	Notificador
Caso nº 1: Galicia	76 años Hombre	25 mg/día Depresión mayor	7 días	Ingreso hospitalario, recuperado	Profesional sanitario
Caso nº 2: Castilla y León	77 años Mujer	25 mg/día Depresión mayor	14 días	Mortal	Profesional sanitario
Caso nº 3: Extremadura	75 años Mujer	50 mg/día Depresión mayor	9 días	Ingreso hospitalario, recuperado	Ciudadano
Caso nº 4: Andalucía	79 años Hombre	25 mg/día Desconocida	17 días	Ingreso hospitalario, Aún no recuperado	Profesional sanitario
Caso nº 5: Andalucía	80 años Hombre	50 mg/día Depresión mayor	8 días	Mortal	Profesional sanitario

Pregunta 2

Teniendo en cuenta que esta reacción adversa no está descrita en la ficha técnica de Neurodeprín, plantee razonadamente qué información adicional sobre estos cinco casos necesitaría para poder realizar un análisis completo cualitativo de la relación de causalidad con Neurodeprín.

Pregunta 3

La Proportional Reporting Ratio (PPR o razón de notificación proporcional) de daño hepático con Neurodeprín, en relación con el resto de medicamentos en la base de datos FEDRA en el mismo periodo es de: $PPR=2,3$ (intervalo de confianza del 95%: 1,6-4,5). Explique este valor y señale posibles sesgos o problemas de interpretación del PRR.

El Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano ha decidido validar la asociación entre daño hepático y el uso de Neurodeprín como una señal de farmacovigilancia y se confirma para ser priorizada y evaluada en el seno del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC).

Durante el periodo de evaluación, el PRAC-Rapporteur tiene conocimiento de los resultados de dos nuevos estudios observacionales que se incluyen en la revisión global del producto.

ESTUDIO 1:

Estudio observacional multibase de datos realizado en 10 bases de datos sanitarias informatizadas europeas para analizar el riesgo de daño hepático agudo en una cohorte de pacientes con depresión mayor tratada con antidepresivos.

A continuación, se muestra un extracto de la tabla de resultados para el fármaco de interés Neurodeprín e información relacionada al pie de tabla.

Fármaco	Casos¶ (n=6763)	Controles¶ (n=26341)	OR crudo (IC 95%)	OR (IC 95%) ajustado por variables confusoras*
No Uso (Neurodeprín)	6174	25041	1 (referencia)	1 (referencia)
Uso actual (Neurodeprín)#	200	287	2,88 (2,4 - 3,46)	2,35 (1,94 – 2,84)
Uso reciente (Neurodeprín)	86	193	1,67 (1,45 – 2,42)	1,10 (0,8 – 1,60)
Uso pasado (Neurodeprín)	303	820	1,52 (1,33 – 1,75)	1,09 (0,7 – 1,35)

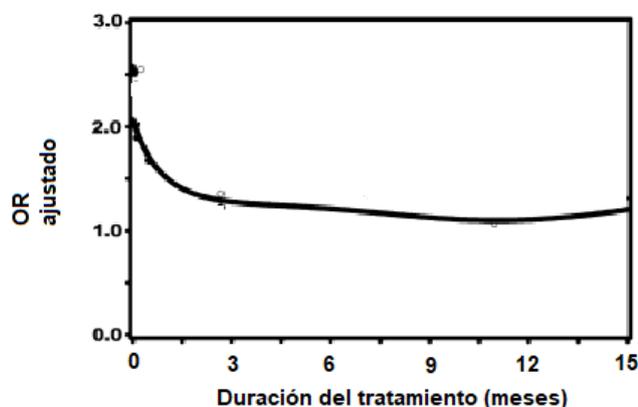
IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

¶ Casos y controles apareados (1:4) por edad, sexo y fecha índice.

*OR ajustado por: obesidad, tabaquismo, consumo de alcohol, hiperlipidemia, diabetes, hipertensión, fallo cardíaco, índice comorbilidad charlson, uso de drogas hepatotóxicas en el año previo, uso de corticoides en el año previo

uso actual: exposición al Neurodeprín en la ventana de 0-30 días antes de la fecha índice; Uso reciente: exposición al Neurodeprín en la ventana de 31-60 días antes de la fecha índice; Uso pasado: exposición al Neurodeprín en la ventana anterior a 61 días de la fecha índice

Asimismo, se muestra el gráfico con el riesgo de daño hepático agudo asociado a la duración del tratamiento con Neurodeprín.



Pregunta 4

En base a la información del estudio especifique:

- Cuál es el diseño del estudio, la prueba estadística utilizada en el análisis ajustado y la medida de asociación.
- En base a los resultados de la tabla y el gráfico, interprete las características del riesgo de daño hepático agudo en los pacientes expuestos a Neurodeprín.

Pregunta 5

Justifique cuáles pueden haber sido las motivaciones de los investigadores para realizar el estudio en una fuente de información secundaria y haber escogido este tipo de diseño epidemiológico. Asimismo, especifique las motivaciones de los investigadores para haber hecho el estudio en una cohorte de pacientes con una depresión mayor tratada y no en una cohorte de la población general.

ESTUDIO 2:

Estudio observacional en una base de datos sanitaria informatizada para evaluar el riesgo de daño hepático agudo grave que requiere ingreso hospitalario, en pacientes que inician tratamiento con Neurodeprín comparados con pacientes que inician cualquier otro tratamiento antidepresivo y con una población general no tratada con antidepresivos. El daño hepático agudo grave que requiere ingreso es un evento muy raro y que puede ser fatal.

Los resultados de la aparición de daño hepático agudo con ingreso hospitalario durante el seguimiento en los 3 grupos de tratamiento del estudio se muestran en la tabla:

Grupo tratamiento	Nº Eventos	Personas-año	IRR cruda (IC 95%)	IRR ajustada por covariables* (IC 95%)
No tratamiento antidepresivo	48	3215457	1 (referencia)	1 (referencia)
Neurodeprín	2	75203	1,76 (0,43-7,2)	1,6 (1,05– 6,3)
Otros antidepresivos	5	350235	1,14 (0,49 – 2,68)	0,9 (0,6 – 1,9)

IRR: Razón de tasas de incidencia; IC95%: Intervalo de confianza al 95%

**ajustada por grupos de edad, año-calendario y sexo.*

Pregunta 6

En base a la información del estudio, especifique cuál es el diseño del estudio y la prueba estadística utilizada en el análisis ajustado. Justifique la motivación de los investigadores para la elección de esta prueba estadística en el contexto del estudio.

Pregunta 7

En base a la información del estudio:

- Interprete el valor del IRR ajustado y su IC95% para el Neurodeprín comparado con el grupo “No tratamiento antidepresivo (1,6; IC95% 1,05 – 6,3).

- b. Formule el cálculo de la IRR cruda para comparar el Neurodeprín con el grupo de tratados con “Otros antidepresivos”. (No es necesario que haga los cálculos, solo deje los correspondientes números indicados)

En base a toda la información disponible el PRAC ha concluido lo siguiente:

- Neurodeprín es un medicamento altamente eficaz para la depresión mayor en pacientes refractarios a otras alternativas terapéuticas.
- Existe una relación causal plausible entre la administración de Neurodeprín y el desarrollo de daño hepático grave.
- El riesgo de daño hepático grave ocurre en las 4 primeras semanas de tratamiento.
- El riesgo de daño hepático grave se reduce, si tras la detección de las enzimas transaminasas y/o síntomas iniciales sugestivos de daño hepático, se interrumpe el tratamiento.
- Los pacientes mayores de 75 años tienen un riesgo inaceptable de desarrollar daño hepático grave asociado al tratamiento con Neurodeprín.

Pregunta 8

En base a las conclusiones del PRAC, justifique razonadamente las recomendaciones que debería establecer el PRAC.

Pregunta 9

Proponga razonadamente el plan de comunicación que sería pertinente y otras medidas de minimización de riesgo adicionales que considere necesarias. Justifique la respuesta.

Pregunta 10

Describa detalladamente el proceso y la metodología que emplearía para evaluar la efectividad de las medidas de minimización de riesgos anteriormente propuestas.