

ESCALA TÉCNICA DE GESTIÓN DE OO.AA. ESP. SANIDAD Y CONSUMO, ACCESO LIBRE

ÁREA DE FARMACOVIGILANCIA

CUARTO EJERCICIO

18 de marzo de 2019

El Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) está examinando nuevos datos de farmacovigilancia relativos a los resultados de un estudio que ha investigado la asociación entre el uso de diferentes anticonceptivos hormonales combinados y el riesgo de trombo-embolismo venoso. Aunque ya era conocido que los anticonceptivos hormonales combinados clásicos aumentan el riesgo del trombo-embolismo venoso, el objetivo principal era estudiar si los anticonceptivos hormonales combinados que incluyen progestágenos, denominados de tercera generación, tenían más riesgo que los clásicos.

El diseño es el de un estudio de cohortes que ha utilizado como fuentes de información los siguientes registros históricos poblacionales de Dinamarca en el periodo de 1995 hasta 2009:

- Los registros de los diagnósticos al alta tras ingreso hospitalario de todos los hospitales públicos y privados, de donde se obtuvo la información sobre los casos del evento de interés (trombo-embolismo venoso, TEV).
- Los registros de mortalidad, con causa del fallecimiento, de donde se obtuvo la información sobre los casos de trombo-embolismo venoso que pudieran haber fallecido antes de llegar al hospital.
- El registro de las recetas dispensadas de anticonceptivos hormonales combinados, de donde se obtuvo la información sobre el uso de los diferentes medicamentos anticonceptivos y los periodos de tiempo durante los que estuvieron expuestas a los mismos las mujeres del estudio.

La población de estudio estaba constituida por la mujeres con edades comprendidas entre los 15 y 49 años en el periodo de estudio, cuyos datos procedentes de las referidas fuentes de información pudieron ser vinculados individualmente mediante el identificador personal único que se asigna a cada ciudadano (equivalente al DNI o NIE español).

Se realizaron estimaciones del riesgo de desarrollar un primer episodio de TEV en mujeres expuestas a anticonceptivos hormonales combinados (AHC) con diferentes progestágenos incluidos en la combinación.

Entre los posibles factores de riesgo de TEV, en este estudio se ha analizado específicamente el efecto de la edad. Los resultados de dicho análisis se resumen en la tabla siguiente, en la que se presentan resultados de las usuarias de AHC (Current users) y de las no usuarias de AHC (Non-users) y los riesgos relativos del evento TEV por tramos de edad, ajustados por año calendario y nivel educativo.

Characteristics	Current users			Non-users			Adjusted rate ratio† (95% CI)	P value
	Women years	No of events*	Incidence per 10 000 exposure years	Women years	No of events*	Incidence per 10 000 exposure years		
Age (years):								
15-19	571 333	239	4.2	670 766	49	0.7	1 (reference)	—
20-24	713 623	343	4.8	346 614	74	2.1	1.32 (1.13 to 1.54)	<0.001
25-29	549 862	375	6.8	463 810	134	2.9	1.99 (1.66 to 2.38)	<0.001
30-34	430 272	375	8.7	667 937	211	3.2	2.91 (2.40 to 3.55)	<0.001
35-39	369 859	447	12.1	861 442	304	3.5	4.01 (3.31 to 4.87)	<0.001
40-44	261 464	397	15.2	965 951	467	4.8	5.29 (4.36 to 6.41)	<0.001
45-49	153 147	319	20.8	984 209	573	5.8	6.58 (5.43 to 7.99)	<0.001

- ¿Qué conclusiones pueden extraerse de estos resultados sobre el papel de la edad en el riesgo de TEV en la población del estudio? Justifique la respuesta.
- Se ha postulado que el índice de masa corporal podría ser un factor de confusión cuando se estudia la asociación entre el uso de AHC y la ocurrencia de TEV.
 - Sugiera el modo en el que el índice de masa corporal pudiera operar como factor de confusión en dicha asociación.
 - En este estudio dicho factor no pudo analizarse. ¿Cuál podría ser la razón?

En el mismo estudio, los resultados de las tasas crudas de incidencia y del riesgo relativo ajustado por edad, año calendario y nivel educativo, de VTE en mujeres expuestas a AHC con determinados progestágenos, se presentan en la siguiente tabla:

Grupo exposición	Tipo de progestágeno	Tiempo de exposición (años-mujeres)	Casos de TEV (nº)	Tasa cruda de incidencia (por 10.000 años-mujeres)	Riesgo relativo ajustado (IC 95%)
No uso de AHC	-	4.960.730	1812	3,7	1 (referencia)
Levonorgestrel	Clásico	104.251	78	7,5	2,19 (1,74-2,75)
Desogestrel	3ª generación	170.249	201	11,8	4,21 (3,63-4,87)
Gestodeno	3ª generación	668.355	738	11,0	4,23 (3,87-4,63)
Drospirenona	3ª generación	286.859	266	9,3	4,47 (3,91-5,11)

- A partir de los datos de esta tabla, responda a las siguientes cuestiones
 - Realice una estimación cruda del riesgo atribuible de TEV en usuarias de Levonorgestrel y de Gestodeno en relación con mujeres que no usan AHC.
 - interprete el significado del riesgo relativo y del riesgo atribuible de TEV obtenidos para Gestodeno.

Con la información de los resultados de este estudio, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, considera que debe informarse de forma proactiva a los profesionales sanitarios y a las ciudadanas sobre los nuevos datos del riesgo de TEV con Gestodeno. A este respecto, conteste a las siguientes preguntas:

4. ¿Cómo explicaría a los profesionales sanitarios la magnitud del riesgo de TEV estimado para Gestodeno? ¿y a las ciudadanas?
5. En la información que se elabore para los profesionales sanitarios, indique posibles factores que deberían tener en cuenta a la hora de prescribir un AHC, con la finalidad de minimizar el riesgo de TEV.
6. ¿Qué canales de comunicación emplearía para informar proactivamente a profesionales sanitarios y a ciudadanas? ¿a qué profesionales sanitarios informaría?

Durante la evaluación por el PRAC del riesgo de TEV en usuarias de anticonceptivos hormonales combinados que contienen Gestodeno como progestágeno, se ha realizado un análisis de los datos incluidos en Eudravigilance. Como resultado se observa que el valor de la Reporting Odds Ratio (ROR) de Gestodeno es de 1,2 con un intervalo de confianza del 95% de 0,6 a 1,9.

7. Indique posibles razones por las que el ROR resulta no ser significativo para este principio activo, habiéndose estimado un aumento de riesgo de TEV en base a los estudios epidemiológicos.

Se ha realizado una revisión sistemática de los estudios de casos y controles publicados sobre el riesgo de TEV de acetato de ciproterona en comparación con levonorgestrel. Los resultados del meta-análisis realizado se resumen en la siguiente figura:

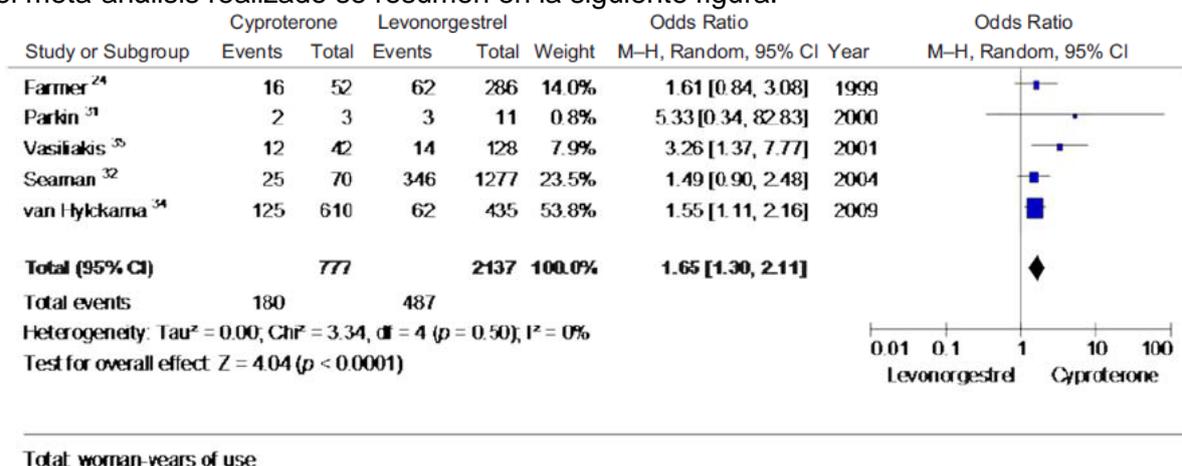


Figure 9 Comparison of VTE risk between users of combined oral contraceptives containing cyproterone acetate versus levonorgestrel (case-control studies). M-H: Mantel-Haenszel test; CI: confidence interval.

8. En relación con el tipo de meta-análisis realizado, responda a las siguientes cuestiones:
 - a. ¿Qué modelo de meta-análisis han empleado? ¿por qué cree que han elegido ese modelo?
 - b. ¿Cómo se denomina este tipo de gráfico que se muestra a la derecha?

9. En relación con los resultados de este meta-análisis, responda a las siguientes cuestiones:
- Realice una descripción de los resultados que presenta el gráfico que se muestra a la derecha, e indique cual es el resultado principal.
 - ¿Qué es el I^2 y cómo interpreta que éste sea igual al 0%?

Acaba de solicitarse la autorización de un nuevo anticonceptivo hormonal combinado que contiene un nuevo progestágeno, que puede considerarse de una “nueva generación” y que no forma parte de ningún medicamento previamente autorizado.

10. Realice una propuesta justificada sobre cómo debería abordarse, dentro de su plan de gestión de riesgos, el riesgo de TEV en las especificaciones de seguridad y en el plan de farmacovigilancia.