



## CUARTO EJERCICIO: SUPUESTO PRÁCTICO

### ÁREA: Farmacovigilancia

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

Las respuestas deberán estar apoyadas en la base legal y/o científica correspondiente.

Cada pregunta tiene un valor de 2 puntos.

Farmacitinib (principio activo ficticio) es un inhibidor de la quinasa janus autorizado por primera vez en la Unión Europea por procedimiento centralizado en el año 2015, indicado en el tratamiento de diferentes enfermedades crónicas inflamatorias, entre ellas la artritis reumatoide y la colitis ulcerosa. El país ponente (*Rapporteur*) del medicamento que contiene farmacitinib en el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) es España.

En el mercado se dispone de un amplio arsenal de otras alternativas, entre los que se encuentran otros medicamentos de la misma clase, y los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi, por sus siglas en inglés).

Durante la fase de desarrollo clínico de farmacitinib, se observó un aumento de los niveles lipídicos y de la incidencia de cáncer, incluido el linfoma, lo que motivó que en la fase la posautorización, el titular de autorización de comercialización (TAC) realizara un ensayo clínico de seguridad de no-inferioridad en pacientes mayores de 50 años con artritis reumatoide y al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir una dosis de farmacitinib 5 mg dos veces al día ó 10 mg dos veces al día o un TNFi. El objetivo principal del estudio fue evaluar la seguridad cardiovascular y de-neoplasias malignas (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) de farmacitinib respecto a un TNFi, durante una mediana de seguimiento de los pacientes de 5 años.

#### Pregunta 1

Antes de la finalización del ensayo clínico, el TAC del medicamento ha informado a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) de los siguientes resultados intermedios sobre la tasa de incidencia y hazard ratio (HR) de tromboembolismo pulmonar tras exposición a farmacitinib:

	farmacitinib 5 mg twice daily	farmacitinib 10 mg twice daily	TNFi
n/N	9/1458	17/1453	3/1451
PY	3317.11	3122.77	3318.74
IR (95% CI) per 100 PY	0.27 (0.12, 0.52)	0.54 (0.32, 0.87)	0.09 (0.02,0.26)
HR (95% CI) vs TNFi	2.99 (0.81, 11.06)	5.96 (1.75, 20.33)	-

Abbreviations: HR = hazard ratio; IR = incidence rate; 95% CI: 95% confidence interval  
n = number of patients with events; N= total number of patients; PY = patient-years;  
TNFi = tumour necrosis factor inhibitor.



Interprete los resultados y describa de forma razonada las conclusiones que extraería de los mismos sobre el papel de la dosis en el riesgo de tromboembolismo pulmonar.

### Pregunta 2

El país Rapporteur del PRAC (España) ha realizado una búsqueda de los casos notificados de tromboembolismo pulmonar en los que el principio activo sospechoso es farmacitinib en la base de datos FEDRA en los últimos 5 años y ha obtenido la siguiente información:

Nº y procedencia	Edad y sexo del paciente	Dosis/12h Indicación	Periodo de latencia	Gravedad	Acción / desenlace	Comorbilidades / antecedentes médicos relevantes	Medicación concomitante
Caso nº 1: Galicia	66 años Hombre	10 mg Colitis ulcerosa	5 meses	Ingreso hospitalario, secuelas	Fármaco retirado/ Recuperado con secuelas	No conocidas	metotrexato
Caso nº 2: Castilla y León	70 años Mujer	10 mg Artritis reumatoide	7 meses	Ingreso hospitalario, mortal	Fármaco retirado / Mortal.	Diabetes mellitus tipo 2 IMC > 30kg/m2	metotrexato metformina
Caso nº 3: Extremadura	68 años Mujer	10 mg Colitis ulcerosa	8 meses	Ingreso hospitalario, mortal	Fármaco retirado / Mortal	Antecedentes de trombosis venosa profunda	metotrexato AAS
Caso nº 4: Madrid	35 años Mujer	5 mg Artritis reumatoide	10 meses	Ingreso hospitalario	Fármaco retirada / Recuperado	Fumador activo (más de 10 años)	metotrexato Anticonceptivos orales combinados
Caso nº 5: Andalucía	50 años Hombre	5 mg Artritis reumatoide	6 meses	Ingreso hospitalario	Fármaco retirado/ Recuperado	Información desconocida	Información desconocida

Teniendo en cuenta que el riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, incluyendo el tromboembolismo pulmonar NO está descrito en la ficha técnica de farmacitinib, con la información disponible, realice un análisis cualitativo de la relación de causalidad de los casos.

### Pregunta 3

Adicionalmente se ha llevado a cabo una revisión de la información de seguridad en la base de datos Eudravigilance, incluyendo un análisis de desproporcionalidad. La Reporting Odds Ratio (ROR) de tromboembolismo pulmonar con farmacitinib, en relación con el resto de medicamentos en el mismo periodo fue de 2.4 con un intervalo de confianza del 95% de 1.5 - 3.9. Interprete este valor y señale posibles sesgos o limitaciones de interpretación del ROR.



Pregunta 4

En base a la información disponible, se ha validado la asociación entre tromboembolismo pulmonar y uso de farmacitinib como una señal de farmacovigilancia y se confirma para ser priorizada y evaluada en el seno del PRAC.

Teniendo en cuenta que medicitinib, otro principio activo de la clase con el que comparte mecanismo de acción, presenta un riesgo identificado de tromboembolismo venoso (TEV) ¿Qué información consideraría relevante solicitar al TAC para una evaluación completa de la causalidad?

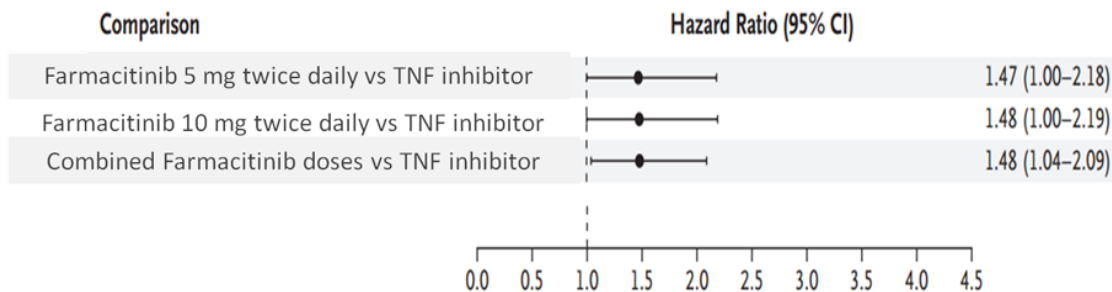
Pregunta 5

A raíz de toda la información de seguridad evaluada, la Comisión Europea ha iniciado un procedimiento de la Unión para la re-evaluación de la relación beneficio-riesgo de farmacitinib en todas las indicaciones y dosis autorizadas. Describa brevemente y de forma razonada el tipo de procedimiento implicado.

Pregunta 6

Posteriormente, el TAC ha presentado a la EMA los resultados finales del ensayo clínico de no-inferioridad mencionado con anterioridad, tras su finalización.

A continuación, se muestran las hazard ratio (HR) obtenidas en el estudio y el intervalo de confianza del 95% (CI 95%) para el riesgo de neoplasias malignas (excluyendo el cáncer de piel no melanoma):



La no-inferioridad en cuanto a seguridad se demostraría si el límite superior del intervalo de confianza a dos colas (95% CI) de la hazard ratio (HR), al comparar farmacitinib respecto al TNFi, era menor de 1,8.

Interprete los resultados para el riesgo cáncer (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) de farmacitinib respecto al TNFi.

Pregunta 7

Describe en qué consiste una de las principales limitaciones conocida como fenómeno de arrastre de los estudios de no-inferioridad.



### Pregunta 8

Justifique razonadamente si el PRAC debería recomendar la elaboración y difusión de una Carta dirigida a los profesionales sanitarios (DHPC por sus siglas en inglés) por parte del TAC para informar de los resultados del estudio, indicando los colectivos profesionales a la que estaría dirigida.

### Pregunta 9

En el caso de que se recomiende la elaboración de una DHPC ¿qué tipo de estudio y fuente de información emplearía para evaluar el impacto de la DHPC en el conocimiento de los posibles riesgos por parte de los profesionales sanitarios?

### Pregunta 10

Señale las ventajas y limitaciones del diseño seleccionado en la pregunta anterior.