



SUPUESTO PRÁCTICO

ÁREA: farmacovigilancia

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

Cada pregunta tiene un valor de 2 puntos.

Epileptol (nombre ficticio) es un fármaco anticonvulsivante autorizado en la Unión Europea por procedimiento centralizado en el año 2010, indicado en el tratamiento de la epilepsia y como segunda opción en episodios maníacos del trastorno bipolar, como alternativa al litio.

En el mercado se dispone de otras alternativas para el tratamiento de la epilepsia, pero ninguna de ellas ha mostrado un mejor control de la enfermedad, por lo que epileptol se sitúa en primera línea de tratamiento.

En base a los estudios preclínicos en la fase preautorización, el riesgo potencial de teratogenia en animales estaba descrito en la ficha técnica de epileptol, desde el inicio de la comercialización en el apartado 5.3 (Datos preclínicos sobre seguridad).

En el año 2018, el Comité para la Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) tiene conocimiento de un metaanálisis estándar que evalúa el riesgo de malformaciones congénitas en niños de mujeres expuestas a epileptol durante el embarazo.

El metaanálisis incluye un total de 59 estudios, entre los que se incluyeron 44 estudios observacionales de cohorte prospectivos y 12 retrospectivos. En la búsqueda bibliográfica, no se identificó ningún ensayo clínico. Adicionalmente, se incluyeron los datos de 3 comunicaciones publicadas en congresos, tras contactar con los autores.

La tabla 1 muestra los resultados del metaanálisis obtenidos mediante el método de efectos fijos, para los diferentes tipos de anomalías congénitas evaluadas.



Tabla 1. Resultados obtenidos del metaanálisis del riesgo de anomalías congénitas de epileptol en comparación con las alternativas

Riesgo teratogénico	Número de estudios	Epileptol eventos/ total mujeres expuestas	Comparador eventos/ total mujeres expuestas	Riesgo relativo (IC 95%)	Heterogeneidad (I ²)
Malformaciones congénitas mayores	28	325/3764	557/16913	2,44 (2,13-2,80)	0%
Defectos en el tubo neural	14	50/3539	24/15846	7,44 (4,71-11,75)	0%
Labio leporino y paladar hendido	11	31/3424	46/14388	3,37 (2,09-5,42)	8,5%
Anomalías genitourinarias	20	73/3596	87/15421	3,10 (2,28-4,22)	0%
Anomalías musculoesqueléticas	7	17/1592	48/9373	2,05 (0,99-3,61)	0%

Abreviaturas: IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

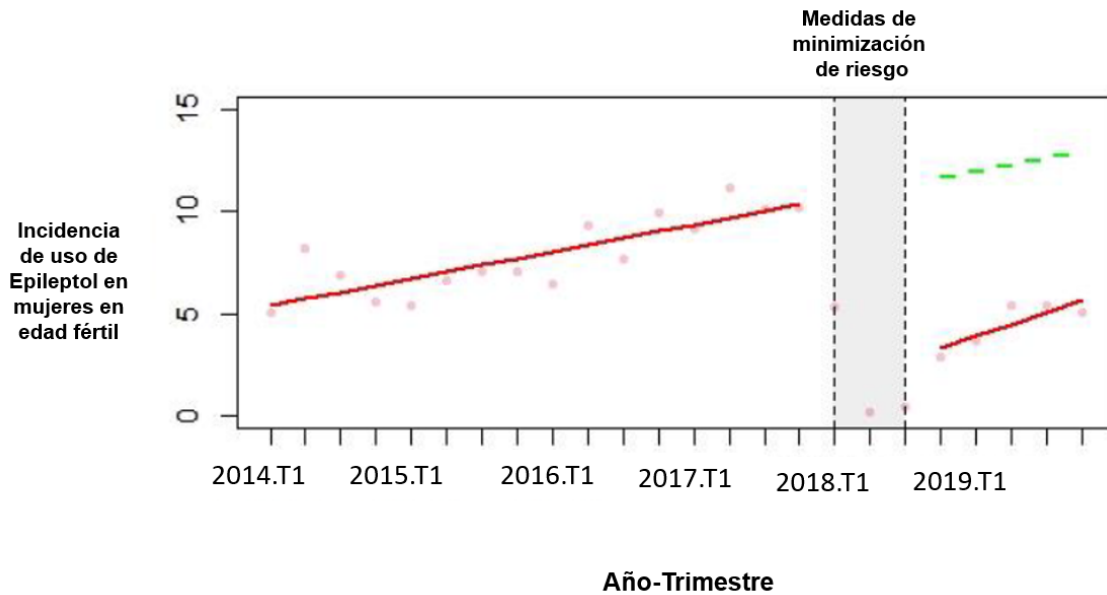
En base a los resultados del estudio y una revisión adicional de la literatura científica y de los casos notificados registrados en Eudravigilance, el PRAC concluye lo siguiente:

- Epileptol es un medicamento altamente eficaz para el control de la epilepsia.
- Existe una relación causal plausible entre la administración de epileptol y las anomalías congénitas en niños de mujeres expuestas durante el embarazo.
- En el tratamiento de episodios maníacos del trastorno bipolar, existen otras alternativas más eficaces y que hasta el momento no han mostrado riesgo teratogénico.
- El riesgo teratogénico de epileptol es más elevado en el primer trimestre del período de gestación, pero puede persistir durante todo el embarazo.

En el año 2021, el titular de autorización de comercialización lleva a cabo un estudio en varias bases de datos europeas con historias clínicas electrónicas, para evaluar el impacto de las medidas de minimización de riesgo en la incidencia de uso de epileptol. Los resultados obtenidos en España se muestran en la figura 1.



Figura 1. Incidencia de uso trimestral de epileptol por 100000 mujeres en edad fértil.



- La incidencia de uso se ha estimado por cada 100000 mujeres en edad fértil (15-49 años).
- La línea continua representa la incidencia de uso observada en el período pre y post intervención.
- La línea discontinua representa el contrafactual (lo que hubiera ocurrido en ausencia de la intervención).

En el año 2022, la Agencia reguladora danesa competente en materia de farmacovigilancia tiene conocimiento de los resultados de un estudio observacional retrospectivo realizado en varios registros de los países escandinavos, que sugieren un aumento del riesgo de malformaciones congénitas en niños y niñas cuyos padres habían recibido epileptol en los tres meses previos a la concepción, comparado con niños cuyos padres habían recibido otra alternativa. Aunque el estudio presenta ciertas limitaciones metodológicas, la Agencia danesa decide lanzar una señal.



Pregunta 1

Interprete los resultados del riesgo relativo y del intervalo de confianza proporcionados en la **tabla 1** para cada una de las anomalías congénitas evaluadas.

Pregunta 2

Indique la principal razón que ha podido motivar a los investigadores la elección de un metaanálisis para realizar el estudio. Mencione y describa el principal sesgo de esta metodología y el efecto que puede producir este sesgo en los resultados.

Pregunta 3

La evaluación del riesgo de labio leporino y paladar hendido ha incluido un total de 11 estudios que presentan una heterogeneidad del 8,5%. Interprete este resultado.

Pregunta 4

En base a las conclusiones del PRAC, indique qué medidas de minimización de riesgos rutinarias orientadas a las mujeres en edad fértil se deberían establecer.

Pregunta 5

En base a las conclusiones del PRAC, proponga otras medidas de minimización de riesgo adicionales, que considere necesarias con el objetivo de evitar la exposición en mujeres en edad fértil.

Pregunta 6

Detalle qué acción de comunicación de seguridad sería pertinente para informar directamente a los profesionales sanitarios esta nueva información de seguridad. Proponga el plan de comunicación al respecto, indicando las diferentes etapas y los destinatarios oportunos.

Pregunta 7

En relación al Plan de Gestión de Riesgos de epileptol, indique qué secciones debe actualizar el titular de autorización de comercialización.

Pregunta 8

En relación a la **figura 1**, describa brevemente el tipo de análisis que se ha llevado a cabo e interprete los resultados observados.

Pregunta 9

En base a la decisión de la Agencia danesa de lanzar una señal sobre el riesgo de anomalías congénitas en niños y niñas cuyos padres habían recibido epileptol, especifique los criterios que debe tener en cuenta el PRAC para valorar si requiere atención urgente y priorizar la señal.

Pregunta 10

Indique otra información que se debería considerar en la fase de evaluación de la señal.