

INFORME DE ANÁLISIS DE EVENTOS ADVERSOS SERIOS NACIONALES EN ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS REPORTADOS EN EL AÑO 2015

Los eventos adversos se consideran cualquier ocurrencia médica adversa en un paciente o sujeto de una investigación clínica a quien se le administró un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un evento adverso (EA) puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un producto medicinal (de investigación), esté o no relacionado con este.

Estos eventos adversos se clasifican de acuerdo a la seriedad dada por el desenlace y a la intensidad de la manifestación clínica, por tanto su análisis debe orientarse con base en el resultado final del evento, que puede ser: fallecimiento; amenaza la vida, hospitalización del paciente o prolongación de la misma; e incapacidad / invalidez persistente o significativa, o es una anomalía congénita / defecto de nacimiento.

Durante el año 2015, la recolección de información sobre eventos adversos serios nacionales se realizó inicialmente a partir de un formato individual de caso, radicado en medio físico y capturado manualmente en una base de datos (Fase A), consolidando información de 1.195 reportes.

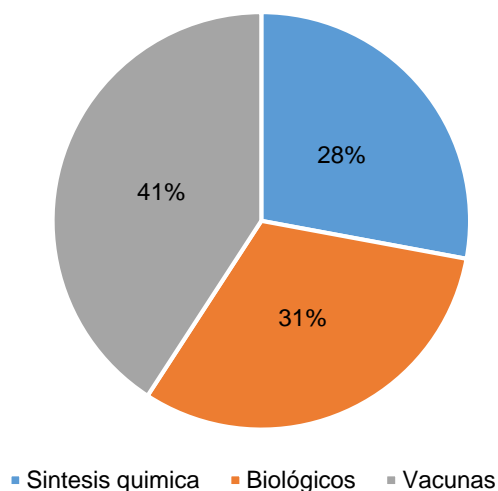
El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima con el propósito de mejorar la calidad y verificar la oportunidad de la información reportada relacionada con los eventos adversos presentados en Colombia en el desarrollo de ensayos clínicos, viene adelantando un proceso de mejoramiento en el formato de captura que incluye la estandarización e inclusión de nuevas variables en el reporte, para lo cual la base de datos que permite la captura de información para su posterior análisis y seguimiento también fue ajustada (Fase B), lo cual permitió un mejor manejo de la información registrando 904 reportes.

A partir de información obtenida de los 2.099 reportes realizados en el año 2015, se presentan los indicadores y estadísticas relacionadas a continuación:

Fase A

Esta fase comprende los reportes allegados al Invima relacionados con los eventos adversos reportados en el desarrollo de ensayos clínicos en Colombia, durante el periodo comprendido entre enero y septiembre de 2015.

De los eventos adversos allegados durante este periodo, se puede observar en la gráfica 1 que la proporción de eventos adversos reportados según el origen de la molécula en investigación, corresponde mayoritariamente a estudios clínicos con vacunas 41%, ya que Colombia aporta un número significativo de participantes en el desarrollo de los mismos. Seguido por los eventos adversos presentados en ensayos clínicos con productos de origen biológico 31% y finalmente los de síntesis química 28%.

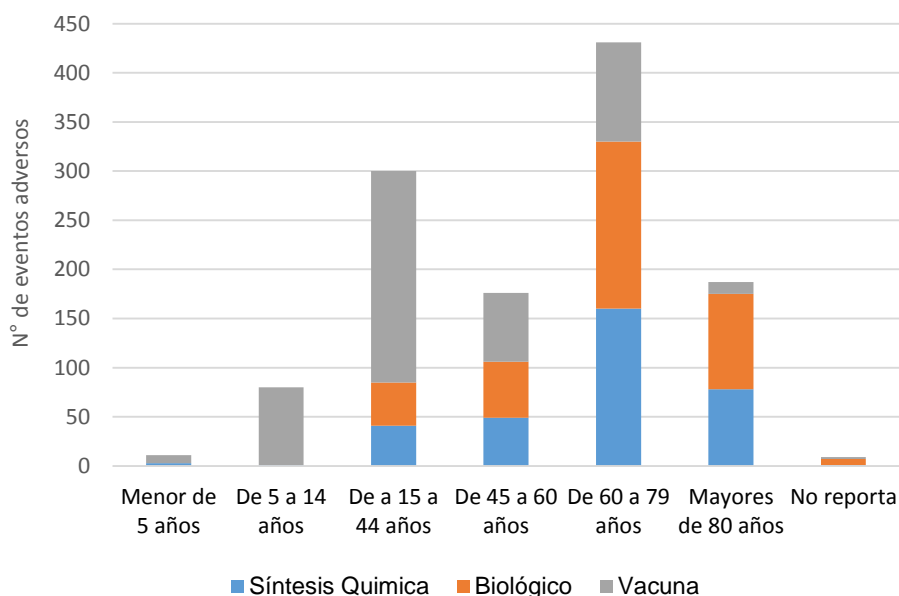


Gráfica 1. Eventos adversos según origen de molécula

La frecuencia de eventos adversos se presenta en mayor proporción (36 %) entre las edades de 60 a 79 años, seguido por el grupo etario entre 15 a 44 años (25%) y los mayores de 80 años (16%).

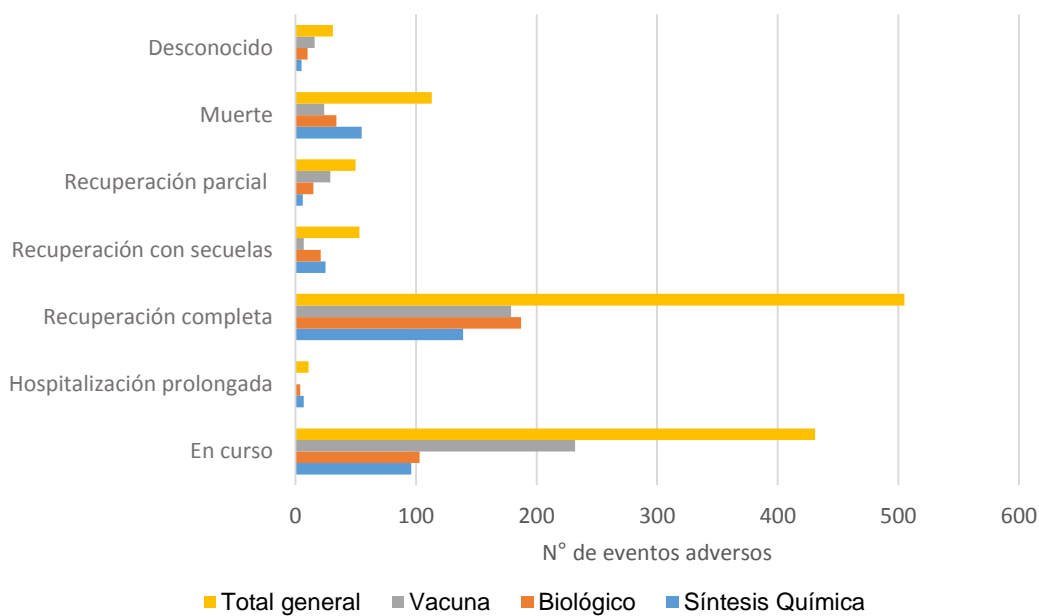
De otra parte la frecuencia de eventos adversos relacionados con vacunas fue más alto en el grupo de 15 a 44 años (44,1%) del total de casos reportados con estas moléculas.

Igualmente, para el caso de las moléculas de investigación de origen biológico y síntesis química, la mayor proporción de eventos adversos se concentró en el grupo de 60 - 79 años con el 45,5 % y 48% respectivamente (ver grafica 2).



Gráfica 2. Eventos adversos por grupo de edad y origen de la molécula

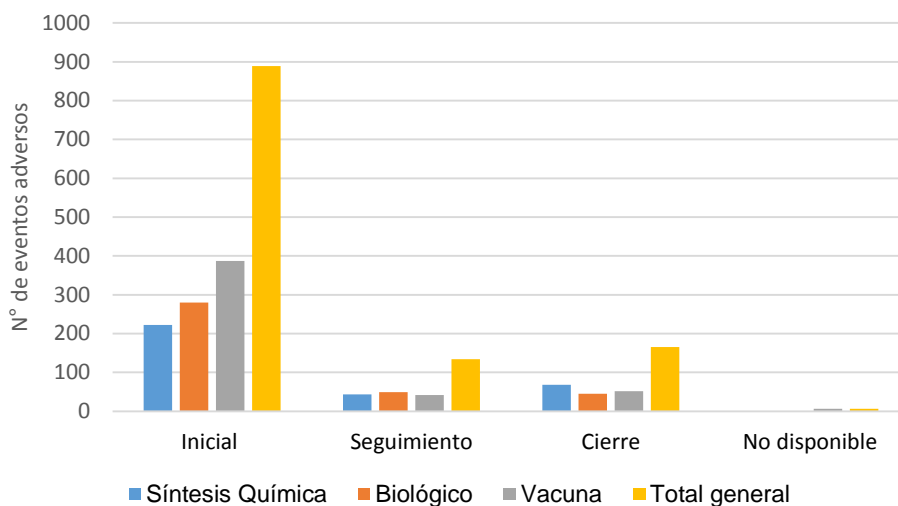
Si bien la proporción de eventos adversos relacionados con muerte de participantes en el desarrollo de investigación clínica es del 9,5 % de acuerdo a los análisis del investigador y del patrocinador responsable de cada protocolo, no se determina asociación causal con el medicamento en estudio en estos casos. La seriedad del 88% de los eventos adversos está dada por hospitalización, y en la mayoría se debe a complicaciones de su enfermedad de base en participantes mayores de edad (ver gráfica 3).



Gráfica 3. Desenlace de los eventos adversos reportados según origen de la molécula.

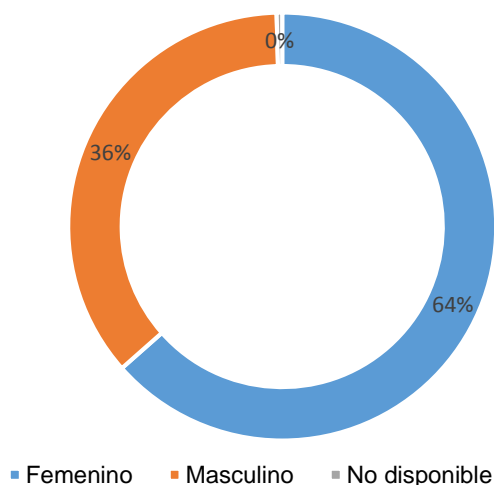
La mayor proporción de reportes iniciales para el periodo registrado en la fase A corresponden a vacunas con 43,5%, seguido por el reporte de eventos adversos relacionados con productos de origen biológico con el 31,5%.

Los reportes de cierre de eventos adversos corresponden al 13,8%, por lo que se viene trabajando con los patrocinadores y organizaciones de investigación por contrato (OIC) en el cierre de los casos (ver gráfica 4).



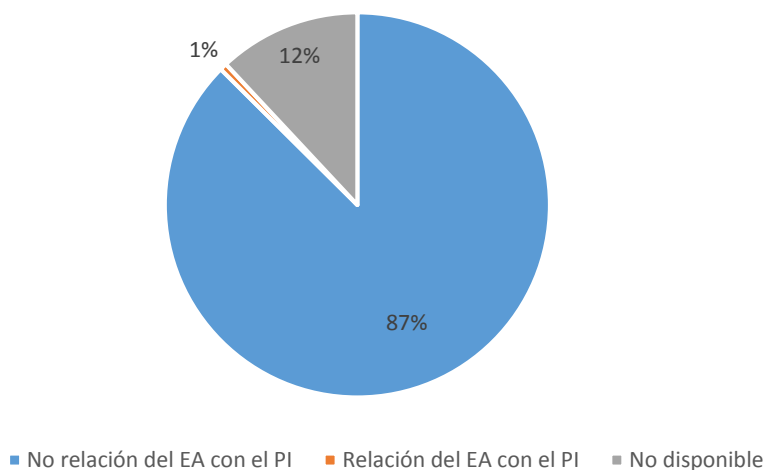
Gráfica 4. Eventos adversos por tipo de reporte y origen de la molécula

De los 1.195 eventos adversos reportados el 64% de ellos se presentaron en mujeres. Esto se sustenta en el número de protocolos para patologías específicas, en los cuales participan menos hombres que mujeres (ver gráfica 5).



Gráfica 5. Eventos adversos por género según origen de la molécula

Como se observa en la gráfica 6, alrededor del 1% de los eventos adversos presentados en el desarrollo de investigación clínica, se encuentran presentados una relación de asociación con la administración del producto en investigación.



Gráfica 6. Relación entre el evento adverso y el medicamento en investigación.

Fase B

Teniendo en cuenta los resultados del análisis realizado con la información de la fase A y con base en las modificaciones realizadas a la base de datos, se llevó a cabo la captura y registro de la información a partir de los reportes individuales de caso radicados entre octubre y diciembre de 2015 con un total de 904 registros.

A continuación se presenta el análisis del indicador de oportunidad para el reporte de los eventos adversos por parte de los involucrados en el proceso de investigación clínica así:

Se calculó en días la diferencia entre la fecha de reporte al Invima y la fecha de notificación al patrocinador por parte del Investigador, así como la diferencia entre la fecha de inicio del evento y la fecha de notificación al patrocinador por parte del Investigador y la diferencia entre la fecha de inicio del evento y la fecha de notificación al comité de ética en investigación.

Se calcularon medidas de tendencia central y se eliminaron valores extremos, analizando un total de 868 registros obteniendo los siguientes resultados.

a) Oportunidad del reporte por parte del patrocinador

El 80% de los reportes se realizaron entre 1 y 13 días. Este tiempo puede ser considerado como aceptable, teniendo en cuenta que la normativa vigente establece 7 días hábiles para que el patrocinador u organización de investigación por contrato (OIC) allegue la información de eventos adversos serios a este Instituto.

b) Oportunidad del reporte por parte del investigador al patrocinador

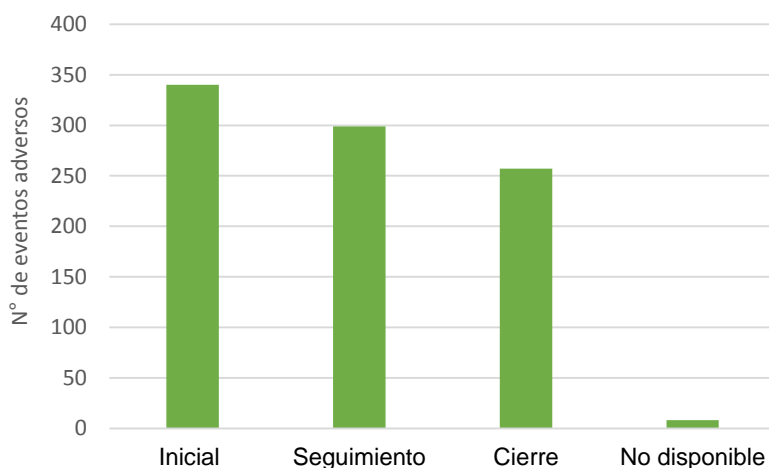
La moda del reporte por parte del investigador principal es 3 días, sin embargo el promedio fue superior a los tiempos establecidos en la norma. Por lo tanto se hace evidente la necesidad de revisar en cada centro de investigación como se lleva a cabo el reporte y las oportunidades de mejora a implementar.

c) Oportunidad del reporte por parte del investigador al comité de ética

El cálculo de este indicador no fue posible debido a que no está disponible la información en la mayoría de los casos. Como medida de mejoramiento, se tiene previsto requerir a los investigadores a que cumplan con los tiempos establecidos en la norma para el reporte de eventos adversos.

A continuación se presentan los indicadores y estadísticas obtenidas de la información capturada mediante la base de datos diligenciada en la fase B. Al analizar la información allegada durante este periodo, se evidencia que un 33% de los reportes corresponden a eventos adversos presentados en participantes en ensayos clínicos con vacunas.

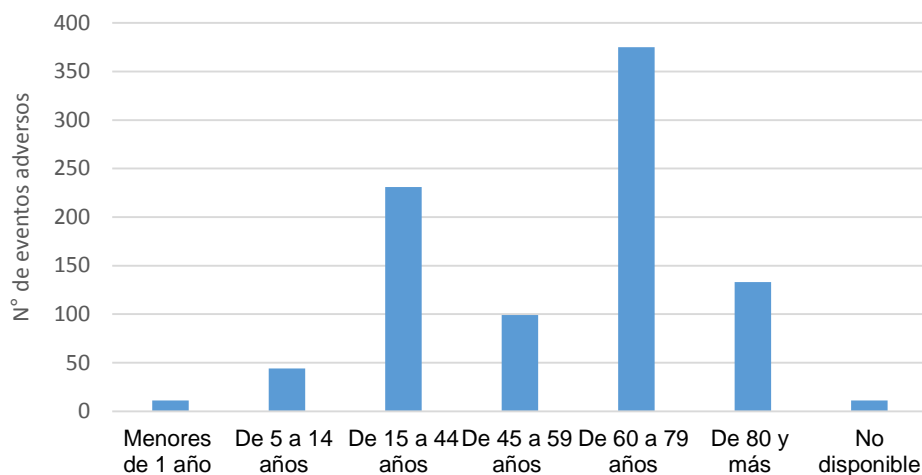
En relación al tipo de reporte se establece que un 37,6% corresponde a reportes iniciales, un 33,1% a reportes de seguimiento y un 28,4 % a reportes de cierre (ver gráfica 7).



Gráfica 7. Eventos adversos según tipo de reporte

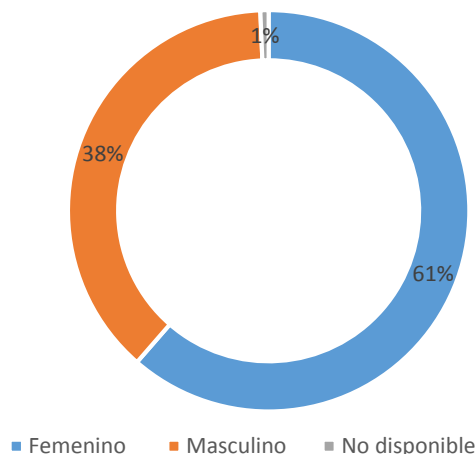
Como se observa en la gráfica 8, la proporción de eventos adversos corresponde en más del 50% a los mayores de 60 años, presentándose en mayor frecuencia entre las edades de 60 a 79 años con el 41%.

La edad de los participantes en los protocolos que se relacionan con los eventos adversos reportados durante el periodo de análisis, la mayoría de los participantes se encuentran entre 30 y 80 años de edad. Sin embargo llama la atención que la edad más frecuente es de 76 años y con una mediana de 65 años.



Gráfica 8. Eventos adversos por grupo de edad

La mayor proporción de eventos adversos se presenta en mujeres (61%) para la mayoría de los grupos de edad, lo que tendría que correlacionarse con la participación de mujeres en protocolos para patologías específicas prevalentes como artritis reumatoide, cáncer de seno, cáncer de ovario, u osteoporosis. Sin embargo es necesario mejorar la calidad de los datos relacionados con patologías de base para este análisis.

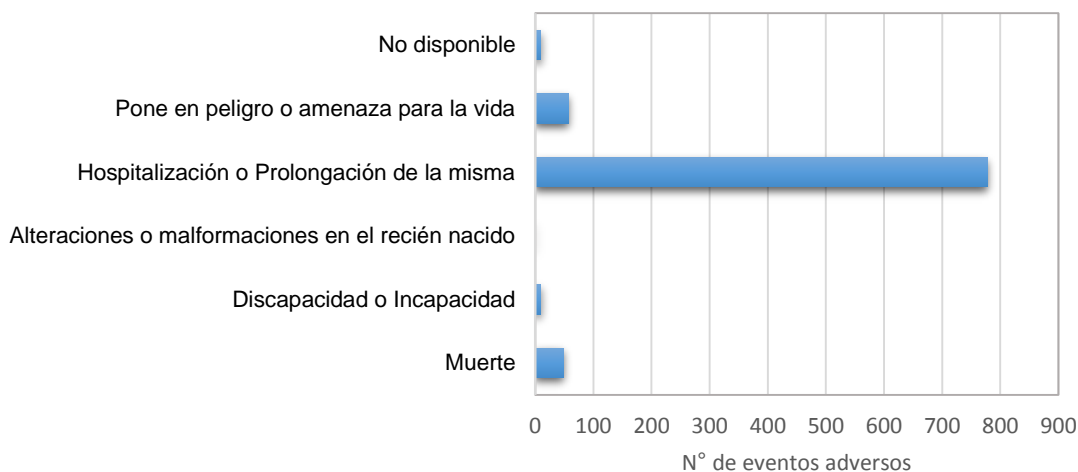


Gráfica 9. Eventos adversos por género

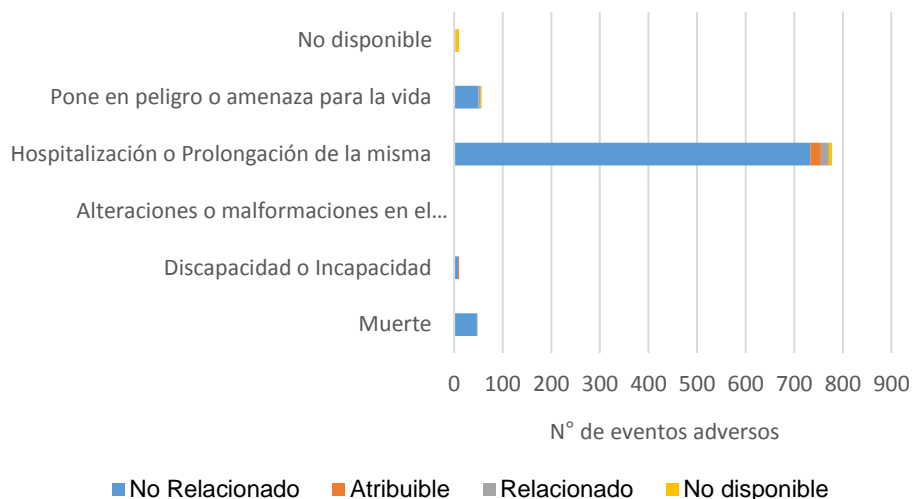
Para el 86,1 % de los eventos adversos reportados, la seriedad está determinada por la hospitalización o prolongación de la misma. Un 5,3 % está determinada por causar la muerte, sin embargo al correlacionar esta información con la valoración determinada por el investigador, se descarta que estos eventos estén relacionados con la molécula en investigación (ver gráfica 10).

De acuerdo al análisis realizado por el investigador solo el 2,4 % de los eventos adversos reportados se consideran relacionados con el producto en investigación, por otra parte se establece que no existe asociación causal en el 93% de los casos reportados (ver gráfica 11).

En el 21,5 % de los casos reportados y definidos como no relacionado, fue suspendida la administración del medicamento en investigación, mientras que para el 1,3 % de los casos donde la relación del evento adverso con el producto en investigación es avalada por el investigador, no fue suspendida la administración.

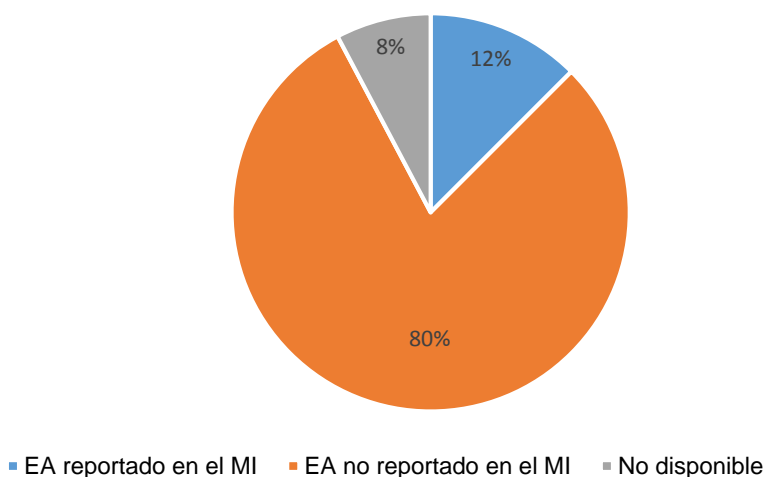


Gráfica 10. Eventos adversos según criterio de seriedad



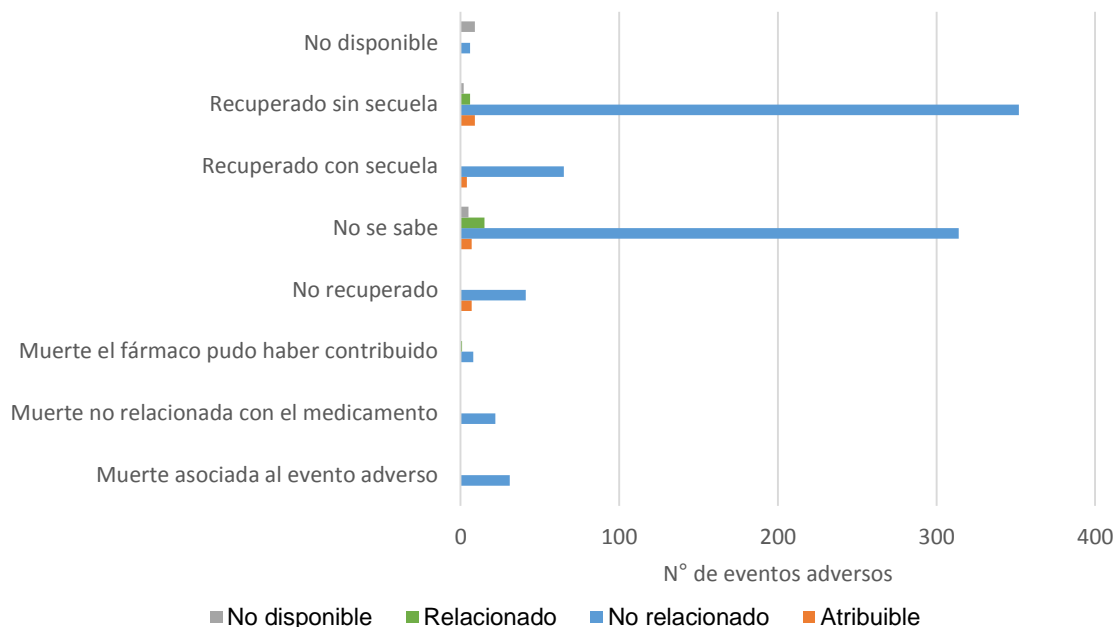
Gráfica 11. Eventos adversos según asociación con la molécula de investigación y criterio de seriedad

La mayor proporción de eventos adversos (80%) no se encuentran registrados en el manual del investigador al momento del reporte, por lo cual debe validarse su inclusión y la temporalidad de actualización de estos documentos (ver gráfica 12).



Gráfica 12. Eventos adversos (EA) según registro en manual del investigador (MI)

En la mayor proporción de los casos donde se conoce el desenlace, los participantes en la investigación se han recuperado sin secuela. Solamente en un caso se asoció al medicamento en investigación con el desenlace de muerte (ver gráfica 13).



Gráfica 13. Desenlace de los eventos adversos reportados y asociación causal determinada por el investigador.

Acciones para la mejora

Con el fin de mejorar las debilidades identificadas en el reporte de los eventos adversos, el Invima adelantó acciones durante el 2016 para mejorar la captura de datos, diseñando un aplicativo que puede ser diligenciado vía web por los patrocinadores y organizaciones de investigación por contrato (OIC). Este aplicativo cuenta con todas las variables parametrizadas de tal forma que se disminuye el riesgo de errores y adicionalmente permite el reporte seguro (acceso requiere usuario y clave) y la trazabilidad de la información. Se espera que con el reporte vía web mejore la calidad y oportunidad de la información allegada a este Instituto lo que brinde herramientas para la toma de decisiones en el marco del seguimiento a los eventos adversos en protocolos de investigación clínica.

Fuente: Base de datos eventos adversos nacionales año 2015 Grupo de Investigación Clínica - DMPB