

Nueva metodología para la vigilancia de la seguridad durante el desarrollo prerregistro de productos inmunoterapéuticos

A New Methodology for Safety Surveillance during the Pre-Register Development of Immunotherapeutic Products

Yaimarelis Saumell Nápoles^{1*} <http://orcid.org/0000-0003-3570-0317>

Liset Sánchez Valdés¹ <http://orcid.org/0000-0001-7747-1052>

Yania Suárez Pérez² <http://orcid.org/0000-0003-2985-2656>

Maritza Batista Romagoza³ <http://orcid.org/0000-0002-4454-4558>

¹ Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba.

² Universidad de La Habana, Instituto de Farmacia y Alimentos. La Habana, Cuba.

³ Hospital Joaquín Castillo Duany. Santiago de Cuba, Cuba.

* Autor para la correspondencia: yaimarelis@cim.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El proceso de vigilancia de la seguridad de un nuevo producto inmunoterapéutico se lleva a cabo durante su desarrollo clínico para garantizar una relación beneficio-riesgo aceptable.

Objetivo: Diseñar e implementar una nueva metodología para mejorar el proceso de vigilancia de la seguridad durante el desarrollo prerregistro de productos inmunoterapéuticos en el Centro de Inmunología Molecular.

Métodos: Se realizó una investigación mixta, cuali-cuantitativa. Se definió el marco teórico-metodológico necesario para un nuevo enfoque de evaluación del proceso y se diseñó e implementó una metodología para la mejora del proceso. Esta incluyó los instrumentos e indicadores diseñados y validados en un diagnóstico previo del proceso. Se realizó un cuasi-experimento para evaluar el impacto de la metodología implementada. Se emplearon los softwares R y SPSS.

Resultados: La nueva metodología diseñada quedó estructurada en 2 componentes: la aplicación sistemática de acciones organizacionales (7 instrumentos y 16 indicadores para evaluar el proceso, 2 nuevos procedimientos normalizados de operación y 2 actualizados, capacitación continua de los implicados y gestión de una base integrada de seguridad); y la introducción de acciones metodológicas (análisis de desproporcionalidad para la detección de señales y 3 alternativas de análisis longitudinal de los datos). Tras la implementación se incrementaron todos los indicadores evaluados, pero el tiempo de envío de las notificaciones de eventos graves no alcanzó el valor estándar. Con el análisis de desproporcionalidad no se identificó ninguna combinación nueva producto-reacción adversa. La representación de la prevalencia por ciclos de tratamiento de las principales reacciones recurrentes permitió una mejor descripción del efecto del tratamiento en el tiempo.

Conclusiones: La metodología implementada permitió la mejora del proceso, al alcanzarse la mayoría de los valores estándares prefijados, incrementarse el valor de los indicadores respecto al diagnóstico y aportar nuevas formas de descripción de la seguridad de los inmunoterapéuticos en el tiempo.

Palabras clave: gestión de la seguridad del producto; ensayos clínicos pre-registro; mejora del proceso.

ABSTRACT

Introduction: The safety surveillance process for a new immunotherapeutic product is carried out during its clinical development in order to guarantee an acceptable benefit-risk ratio.

Objective: To design and implement a new methodology for improving the safety surveillance process during the pre-registration development of immunotherapeutic products at the Center of Molecular Immunology.

Methods: A mixed qualitative-quantitative research was carried out. The theoretical-methodological framework necessary for a new approach to the evaluation process was defined, and a methodology was designed and implemented for improving the process. This included the instruments and indicators designed and validated in a previous diagnosis of the process. A quasiexperiment was carried out for evaluating the impact of the implemented methodology. The softwares R and SPSS were used.

Results: The new designed methodology was structured with two 2 components: the systematic application of organizational actions (seven instruments and 16 indicators for evaluating the process, two new standardized operating procedures and two updated ones, continuous training of the involved personnel, and management of an integrated security base), as well as the introduction of methodological actions (disproportionality analysis for the detection of signals, and three alternatives for longitudinal data analysis). After the implementation, all the evaluated indicators were increased, but the time for sending notifications of serious events did not reach the standard value. The disproportionality analysis did not permit to identify any new product–adverse reaction combination. The representation of the prevalence by treatment cycles of the main recurrent reactions allowed better description of the treatment effect over time.

Conclusions: The implemented methodology allowed the improvement of the process, by reaching most of the pre-established standard values, increasing the value of the indicators with respect to diagnosis, and providing new ways for describing the safety of immunotherapeutics over time.

Keywords: product safety management; pre-register clinical trials; process improvement.

Recibido: 16/03/2020

Aceptado: 23/05/2020

Introducción

La vigilancia de la seguridad de un nuevo producto terapéutico se lleva a cabo durante las diferentes fases del desarrollo clínico con el objetivo de garantizar una relación beneficio-riesgo favorable para los pacientes.⁽¹⁾ En las últimas décadas se han publicado numerosas guías y documentos regulatorios con vista a sistematizar la gestión del proceso de vigilancia de la seguridad prerregistro.^(2,3,4) A pesar de estos esfuerzos y de las iniciativas tomadas por la industria farmacéutica,⁽⁵⁾ persisten insuficiencias que van desde el subregistro o inadecuada clasificación de los eventos adversos durante la conducción de ensayos clínicos,^(6,7) hasta la falta de calidad o demora en el envío de los modelos de notificación y

reporte expedito de eventos adversos serios.^(8,9) Por otra parte, existe evidencia de que no se describe adecuadamente el perfil de seguridad de los productos en el tiempo.^(10,11)

Desde la perspectiva de la calidad, para lograr un seguimiento estrecho de la vigilancia de la seguridad, sería conveniente sustituir el enfoque correctivo con que se gestiona el proceso por un enfoque sistemático y proactivo de gestión de riesgo, desde fases tempranas de desarrollo de los productos.⁽¹²⁾

Los productos inmunoterapéuticos que se emplean para el tratamiento oncológico y de enfermedades autoinmunes se administran por tiempo prolongado, pudiendo aumentar la probabilidad de aparición de eventos recurrentes.^(11,13) Por otra parte, la posibilidad de producir inmunogenicidad y el desarrollo de los programas de uso expandido que sustentan la aprobación acelerada de estos productos (muy común en oncología y hematología) justifican una mayor vigilancia de la seguridad desde fases tempranas.^(14,15)

El presente estudio se realiza con el objetivo de diseñar e implementar una nueva metodología para mejorar la vigilancia de la seguridad durante el desarrollo prerregistro de productos inmunoterapéuticos en el Centro de Inmunología Molecular (CIM).

Métodos

La nueva metodología se diseñó partiendo de las insuficiencias detectadas en el diagnóstico realizado previamente al proceso de vigilancia de la seguridad durante el desarrollo prerregistro de productos inmunoterapéuticos.⁽¹⁶⁾ También se tuvo en cuenta para el diseño la revisión del marco regulatorio vigente a nivel nacional e internacional y los referentes teóricos identificados como necesarios para lograr la gestión con calidad del proceso. A partir de estos elementos se definieron los componentes de la metodología y su implementación consistió en el desarrollo de esos componentes.

La evaluación de los resultados de la implementación de la metodología se realizó en dos fases. En la primera fase se realizó un cuasi-experimento con el fin de evaluar los cambios generados por las innovaciones organizacionales, comparando los indicadores medidos antes y después de la implementación de la metodología.

Para la selección de los profesionales de los sitios de investigación a los que se les aplicó el cuestionario de conocimientos, al igual que en el diagnóstico, se realizó el cálculo del tamaño de muestra para población finita. Se consideró un nivel de conocimiento esperado del 75 %,

un nivel de significación del 5 % y una confiabilidad del 95 %. Se obtuvo un tamaño de muestra de 110 profesionales. Se realizó un muestreo por conglomerados que incluyó todos los hospitales del país que habían participado en la conducción de, al menos, dos ensayos clínicos con productos del CIM en el momento de la investigación; sin tener en cuenta los productos que se evaluaron en estos ensayos. Se escogieron 10 hospitales y 11 profesionales de cada uno de ellos. Como clientes externos (n = 16) se entrevistaron a dos funcionarios que intervienen en el proceso desde la agencia reguladora de medicamentos. Como clientes internos se encuestaron seis investigadores promotores de la empresa (CIM) y ocho profesionales que desempeñaban el rol de monitor de investigaciones clínicas durante el periodo en que se realizó el estudio. Se realizó la revisión de 10 protocolos de investigación. Se midieron solamente los indicadores que no alcanzaron el valor estándar prefijado en el diagnóstico: % de profesionales con conocimiento aceptable sobre el tema de seguridad, % de aspectos de la infraestructura para la gestión de la seguridad clínica en la empresa evaluados de aceptables, % de sitios de investigación con infraestructura aceptable para el proceso, % de protocolos de investigación con adherencia aceptable de la información de seguridad a los requisitos regulatorios actuales, % de notificaciones disponibles, % de notificaciones con calidad aceptable, tiempo promedio de envío de las notificaciones al promotor y % de clientes internos y externos satisfechos con el proceso.

En la segunda fase se valoró la pertinencia de la aplicación de un nuevo enfoque metodológico para complementar el análisis de los datos de seguridad. En un primer momento se discutió la utilidad de la aplicación del análisis de desproporcionalidad en la base integrada, con vista a explorar los binomios producto-evento identificados con una relación más fuerte.

En un segundo momento se realizó un estudio de caso a partir de los resultados de seguridad del informe final del ensayo clínico IIC RD-EC0081: “Evaluación de supervivencia de pacientes con tumores avanzados de pulmón de células no pequeñas tratados con la vacuna CIMAvax-EGF en comparación con el tratamiento convencional”.⁽¹⁷⁾ De la base de eventos adversos de este ensayo se seleccionaron las reacciones recurrentes de mayor frecuencia de aparición en el grupo de pacientes tratados con la vacuna CIMAvax-EGF. Se aplicó el análisis longitudinal para valorar el impacto de estas reacciones recurrentes en el tratamiento a largo plazo con el producto.

Para la evaluación de la implementación de las innovaciones organizacionales se realizó la captura de la información utilizando los mismos instrumentos validados y empleados en el diagnóstico inicial del proceso.⁽¹⁸⁾ El cálculo de los indicadores después de la implementación de la metodología se realizó a través de las ecuaciones establecidas en el diagnóstico, utilizando el porcentaje como medida de resumen. Se realizó la comparación con los valores estándares y se determinaron los intervalos de confianza para un 95 % (IC 95 %). Para el indicador que mide la variable de tiempo, se calculó el rango (valores mínimo y máximo). Para evaluar los cambios de los indicadores medidos antes y después se compararon los intervalos de confianza IC 95 %. Para el procesamiento estadístico de los datos se empleó el procesador SPSS versión 19.

La evaluación de la implementación de las innovaciones metodológicas se realizó en la nueva base de datos integrada de seguridad del CIM, actualizada a partir del sistema electrónico de captura de datos Xavia-clínica.

Para la aplicación de la nueva metodología de análisis longitudinal y presentación de los eventos adversos recurrentes, se emplearon además los softwares R i386 3.5.0 y R studio versión 3.2.1, así como el paquete PhVid para el análisis de desproporcionalidad en la base integrada de seguridad.

Resultados

A partir del estudio cualitativo se obtuvo como resultado una selección de elementos que constituyeron una base teórico-metodológica importante para la realización del diseño de la metodología y su implementación.

Los elementos teórico-metodológicos que se tuvieron en cuenta para la transformación y mejora del proceso de vigilancia de la seguridad durante el desarrollo prerregistro de productos inmunoterapéuticos fueron:

- Los componentes propios de la evaluación de la calidad en la atención a la salud (estructura, proceso y resultados).⁽¹⁹⁾
- El enfoque de gestión basada en procesos, uno de los principios fundamentales de la gestión de la calidad.⁽²⁰⁾

- El ciclo de mejora de Deming, teniendo en cuenta que la necesidad de mejora de un proceso se traduce en un aumento de la capacidad de este para cumplir con los requisitos establecidos, es decir, para aumentar su eficacia y eficiencia.^(20,21)
- El enfoque de gestión del riesgo de la farmacovigilancia poscomercialización y el sentido de gestión y sobre todo de prevención de riesgos que esta disciplina inspira en los sistemas de salud.⁽²²⁾
- El enfoque conceptual que considera una innovación a la implantación de un nuevo o mejorado producto o servicio que se introduce en el mercado, o de un nuevo o mejorado proceso o método organizativo puesto en valor en el marco de una organización.⁽²³⁾

A partir de la articulación de los fundamentos anteriores, la nueva metodología quedó estructurada en dos componentes: uno de innovación organizacional y otro de innovación metodológica (Fig. 1).

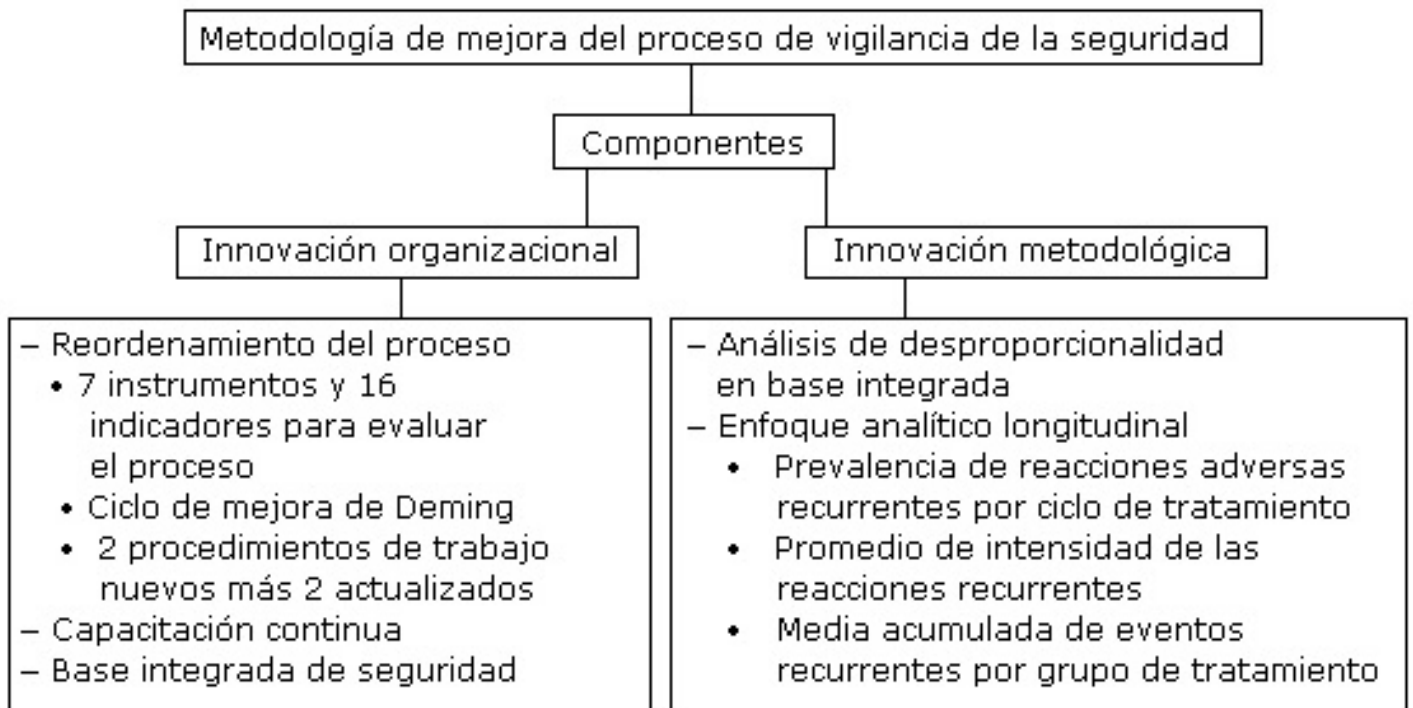


Fig. 1 - Metodología de mejora del proceso de vigilancia de la seguridad de nuevos productos inmunoterapéuticos.

Innovaciones organizacionales

Reordenamiento del proceso

Se inició con la redefinición de las entradas, salidas y subprocesos. Al proceso entran los pacientes que presentan los eventos adversos y todos los componentes de la estructura (los recursos humanos capacitados para desempeñar el proceso y los recursos materiales y organizacionales requeridos). Las salidas son los pacientes (clientes principales del proceso) con eventos adversos tratados adecuadamente y el resto de los clientes (investigadores en los sitios, promotores, monitores de investigación clínica, miembros de los comités de ética y funcionarios de la autoridad reguladora vinculados al proceso) que deben recibir la información de seguridad del producto generada durante todo el desarrollo del proceso.

El proceso quedó estructurado en tres subprocesos:

- El subproceso de “manejo clínico del evento adverso” que transcurre en los sitios e incluye todas las actividades relacionadas con la identificación, tratamiento, seguimiento y clasificación de un evento adverso.
- El subproceso de “manejo regulatorio del evento adverso” ocurre en la empresa y en los sitios, aunque el promotor es el máximo responsable del envío de las notificaciones y reportes expeditos a la agencia reguladora en los plazos establecidos. El investigador es quien realiza la clasificación de los eventos de acuerdo a la gravedad y suministra la información al promotor.
- El subproceso de “recolección del dato de seguridad” engloba tanto el completamiento de la información de cada evento en las historias clínicas y los cuadernos de recogida de datos (CRD) correspondientes, desde el sitio, como las acciones relacionadas con la integración, análisis y presentación de los datos de seguridad generados en las diferentes modalidades de informes que elabora el promotor.

Como parte del reordenamiento del proceso se actualizaron dos procedimientos normalizados de organización (PNO) existentes: “Notificación y reporte expedito de eventos adversos graves (EAG)” y “Guía para la gestión de eventos adversos en los sitios”; y se elaboraron dos nuevos: “Farmacovigilancia de los productos desarrollados por el CIM” y “Gestión del riesgo de los productos del CIM”.

Los siete instrumentos validados y los 16 indicadores empleados en el diagnóstico previo⁽¹⁸⁾ se incorporaron al sistema de trabajo y se estableció su aplicación con frecuencia semestral.

Desarrollo de diferentes modalidades de capacitación

El contenido de los programas analíticos se actualizó y perfeccionó a partir de la evolución y nuevas tendencias para la gestión del proceso. Se incluyeron aspectos de las responsabilidades que tiene cada participante en los ensayos clínicos con la gestión de la seguridad del producto, y de la notificación y el reporte de los EAG. También se incluyó el enfoque proactivo de gestión que propone la nueva metodología implementada, así como parte de sus procedimientos y métodos de análisis (Tabla 1).

Tabla 1 - Actividades de capacitación desarrolladas como parte de la metodología

Nombre de la actividad	Lugar	Duración	Alcance
Módulo de Seguridad Clínica del Diplomado de Ensayos Clínicos (EC)	Instituto de Farmacia y Alimentos de la Universidad de La Habana	25 horas	100 % matrícula de 5 ediciones (más de 120 profesionales de la salud capacitados)
Conferencia: “Gestión de los eventos adversos en ensayos clínicos”	Talleres de inicio de EC nacionales multicéntricos	45 min	Más de 170 participantes en 4 Talleres.
Entrenamiento: “Gestión de los eventos adversos en ensayos clínicos”	Sitios de investigación con dificultades en el diagnóstico	3 horas	Más de 50 profesionales vinculados a EC en los sitios que no alcanzaron el valor estándar definido.
Curso básico de farmacovigilancia para la industria farmacéutica	CIM	25 horas	22 especialistas de la Dirección de Investigación Clínica del CIM

Diseño y gestión de una base integrada de los datos de seguridad

En el año 2015 se creó una base de datos que integra la información de seguridad de la empresa de todos sus productos e investigaciones, prerregistro y posregistro. Entre el 2015 y el 2017 se actualizó con frecuencia trimestral a partir de la plataforma electrónica de captura de datos para investigaciones Xavia-clínica, y desde el 2018 se actualiza con frecuencia mensual. El diseño simple de la base permitió su exportación y el trabajo con los programas estadísticos propuestos en la metodología.

La base de datos recopiló: los EAG y todas las variables que se derivan de los modelos oficiales de notificaciones y reportes expeditos que se envían habitualmente a la autoridad reguladora nacional; la generalidad de los eventos adversos que se registraron durante el desarrollo de estas investigaciones, independientemente de la intensidad, seriedad o relación de causalidad, el sistema de órganos afectado; si el evento ocasionó interrupción del estudio o fallecimiento; el período de exposición al producto; la fecha de diagnóstico del paciente y la clasificación del evento según el conocimiento anterior. La base quedó integrada por 9 productos de investigación y 11 ensayos clínicos, de ellos 8 en fase prerregistro. En total se recogieron para este primer análisis 22 033 eventos adversos, de ellos 10 964 RAM.

Innovaciones metodológicas

Aplicación del análisis de desproporcionalidad

La base integrada fue exportada al ambiente del paquete estadístico R studio y se determinó la existencia de desproporcionalidad para las combinaciones producto-reacción adversa medicamentosa (RAM) a partir de la determinación de la razón de riesgo proporcional (PRR, por su acrónimo en inglés, *Proportional Risk Ratio*) en la base de datos. La que mide el riesgo de aparición de un evento en una combinación particular de producto-evento y compara esta proporción con la del mismo evento con el resto de los productos en la misma base de datos. Si la PRR para una combinación de producto-evento particular es alta y no se identifica como reacción conocida, se considera una señal.⁽²⁴⁾

Con el fin de analizar la capacidad del nuevo procedimiento de detectar señales a partir de la información contenida en la nueva base, se verificó si los pares identificados corroboraban RAM ya descritas para los productos, o si alguno indicaba una nueva señal que requiriera investigación. Se analizó la información más reciente actualizada para cada producto, constatando, en caso de existir referencias previas, si se refuerza la señal y si hay una explicación plausible a partir del mecanismo de acción del producto o de la información existente. En caso de no existir evidencias previas se mantiene el análisis de la RAM para análisis posteriores de la base y, de aparecer nuevamente en algún estudio en curso, se presta especial atención a la información de la relación de causalidad que proporcionan los investigadores. En el análisis realizado no se identificó ninguna combinación producto-evento nueva.

Enfoque longitudinal

Como otra innovación metodológica se introdujo la aplicación de un enfoque longitudinal para el análisis y presentación de los datos de seguridad. Como parte de este enfoque se propuso la determinación de la prevalencia de los eventos adversos. Esta se define como la proporción de pacientes que presentan un evento adverso dado, en relación con el número total de pacientes evaluados en un punto de tiempo específico.⁽¹⁰⁾ Se determinó la prevalencia por ciclos de tratamiento con la inmunoterapia. Se decidió determinar la prevalencia de las reacciones adversas recurrentes que pudieran afectar la permanencia en los estudios clínicos o la calidad de vida de los pacientes; o de eventos adversos de especial interés previamente identificados en los informes parciales o finales de las investigaciones clínicas, o detectados a partir del trabajo con la base integrada de seguridad.

Representación del promedio del grado de intensidad de las RAM recurrentes por ciclo de tratamiento

Se incorporó la representación del promedio del grado de intensidad de las RAM recurrentes por ciclo de tratamiento. Para su representación se tomó como base la clasificación de los criterios comunes de toxicidad para eventos adversos (CTCAE, por su acrónimo en inglés, *common toxicity criteria for adverse events*) y se promedió, para la RAM que se analiza, la cantidad de eventos por cada grado de intensidad en un mismo espacio de tiempo.⁽²⁵⁾ En este caso se propuso el análisis por ciclo de tratamiento, y se aplicó a las RAM recurrentes.

Determinación de la media acumulada del evento adverso

Por último, se incorporó la determinación de la media acumulada del evento adverso que aparece tras un uso prolongado de los productos inmunoterapéuticos en el tratamiento de pacientes oncológicos; teniendo en cuenta que estos pacientes se encuentran en riesgo permanente de progresión de su enfermedad o muerte. Ambos sucesos pueden dificultar o modificar la posibilidad de observar la aparición de un evento adverso de interés o el control de la enfermedad local, fenómeno que se conoce como riesgo competitivo.

Las técnicas habituales de análisis del tiempo hasta la ocurrencia del evento aplicadas en presencia de riesgos competitivos producen unos resultados sesgados o no interpretables. Por esta razón la estimación de la probabilidad de ocurrencia del evento debe calcularse

con el empleo de técnicas específicas para asegurar que los resultados no estén sesgados y se puedan interpretar correctamente.⁽²⁶⁾ Se propuso como análisis complementario de los eventos adversos, el empleo del estimador Nelson Aalen para determinar la media acumulada de estos eventos en el tiempo y se consideró riesgo competitivo la muerte por cualquier causa.⁽²⁷⁾

En la tabla 2 se comparan los resultados de los indicadores medidos antes y después de la implementación de la metodología. Excepto el indicador que evalúa el tiempo de envío de las notificaciones de EAG al promotor, el resto de los indicadores superó tanto el valor alcanzado en el diagnóstico como el valor estándar prefijado. En general, estos resultados avalaron el progreso alcanzado y, por ende, la eficacia de la mejora implementada.

Tabla 2 - Comparación de los indicadores evaluados antes y después de implementada la metodología

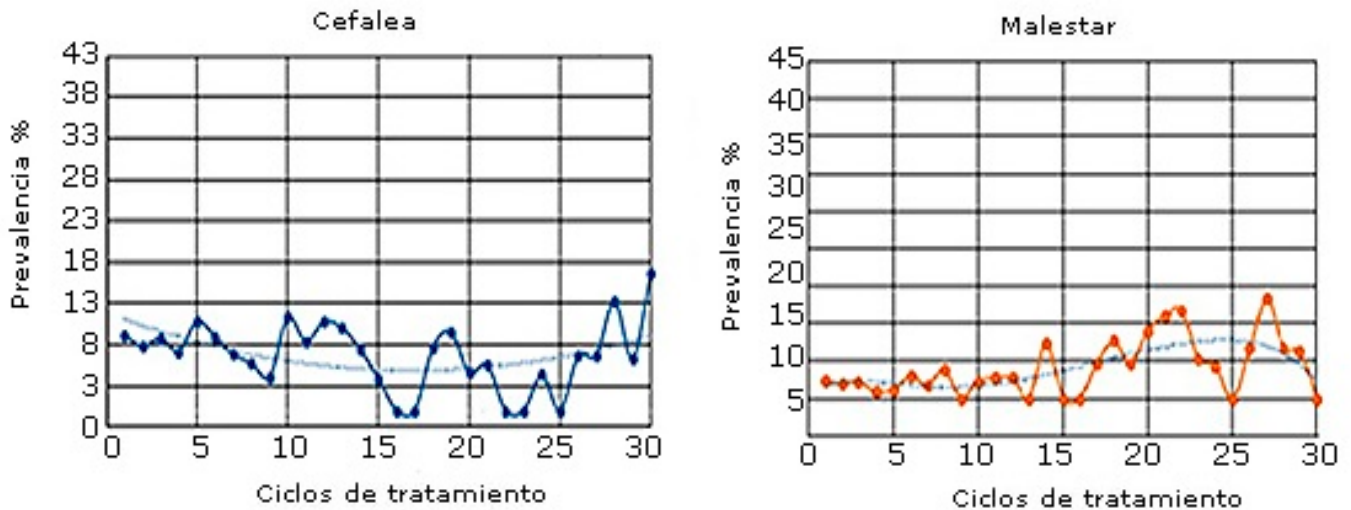
Indicador	Resultados, (IC 95 %)		Criterio de aceptación
	Diagnóstico previo	Posimplementación	
Profesionales con conocimiento satisfactorio acerca del tema de seguridad	53,6 % (44,3-62,6)	89,0 % (81,9-93,7)	80 %
Aspectos de la infraestructura para la gestión de la seguridad clínica en la empresa evaluados de aceptables	55,0 % (34,2-74,2)	95,0 % (76,4-99,1)	70 %
Sitios de investigación con infraestructura aceptable	60,0 % (31,3-83,1)	90,0 % (83,5-98,2)	70 %
Protocolos con adherencia aceptable de la información de seguridad	70,0 % (39,7-89,2)	100,0 % (72,3-100,0)	80 %
Notificaciones disponibles	66,7 % (46,7-82,0)	86,7 % (79,5-94,7)	80 %
Notificaciones con calidad aceptable	33,3 % (9,7-70,0)	84,6 % (57,7-95,7)	80 %
Tiempo promedio de envío de las notificaciones al promotor	31 días (9-68)	22 días (2-32)	≤15 días
Clientes internos y externos satisfechos	47,1 (29,6-67,3)	88,9 (69,1-99,8)	85 %

IC: Intervalo de confianza.

Al evaluar la calidad de las notificaciones se obtuvo un 84,6 % de aspectos de la lista de chequeo con respuestas aceptables. Este valor superó ligeramente el valor estándar prefijado. Sin embargo, el que se superpongan los intervalos de confianza de las dos

mediciones realizadas indica que la diferencia en la mejora alcanzada no fue estadísticamente significativa, lo que sugiere que se debe seguir capacitando a los profesionales que notifican la aparición de eventos adversos acerca de los criterios de calidad que debe cumplir la información que envían del evento.

En la figura 2 se representa la prevalencia por cada ciclo de tratamiento de dos de estas reacciones: la cefalea y el malestar general.

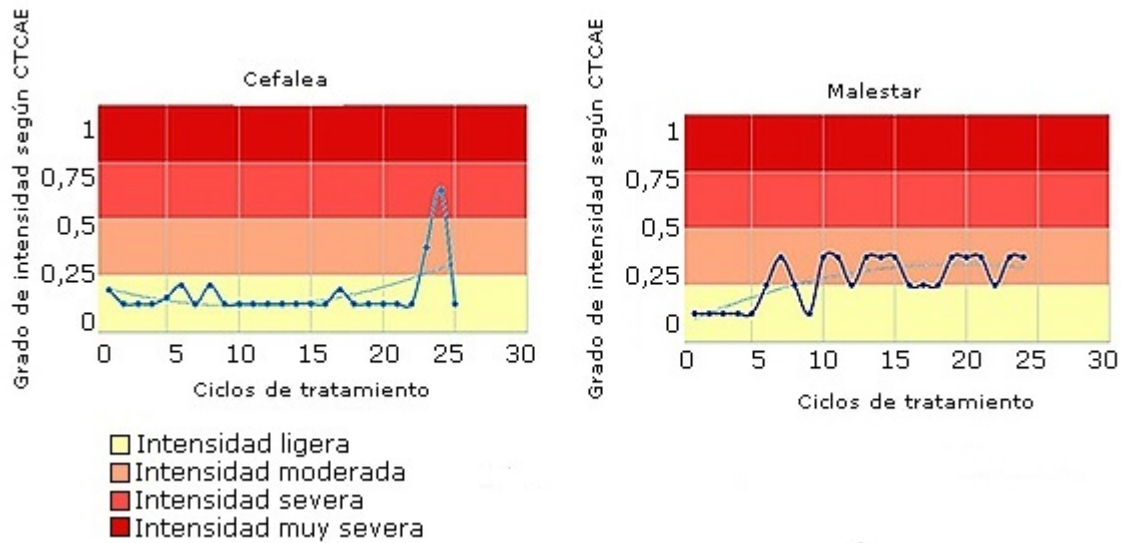


Fuente: Datos a partir de la base de eventos adversos del ensayo clínico IIC RD-EC0081.⁽¹⁷⁾

Fig. 2 - Prevalencia por ciclo de tratamiento de las reacciones adversas recurrentes aparecidas con mayor frecuencia en el grupo tratado con CIMAvaxEGF.

Como se puede apreciar, ambas RAM comenzaron a aparecer desde el primer ciclo del tratamiento. La cefalea se mantuvo por debajo del 13 % durante todo el tratamiento. El malestar general tuvo una prevalencia muy baja, por debajo del 10 % durante los primeros 13 ciclos (primer año de tratamiento) y luego se mantuvo entre el 10 % y el 20 % durante el segundo año de tratamiento.

En la figura 3 se muestra la distribución de las RAM recurrentes según grado de intensidad de la CTCAE y ciclo de tratamiento. La cefalea se presentó con intensidad ligera durante los primeros dos años de tratamiento (hasta el ciclo 23). Alcanzó un pico de intensidad severa en el ciclo 24 y descendió bruscamente.



Fuente: Datos a partir de la base de eventos adversos del ensayo clínico IIC RD-EC0081.⁽¹⁷⁾

Fig. 3 - Distribución de las reacciones adversas recurrentes más frecuentes en el ensayo clínico IIC RD-EC081 según el promedio del grado de intensidad del evento por la CTCAE y los ciclos de tratamiento.

En contraste, el malestar general apareció con intensidad moderada en los primeros ciclos que se corresponden con el tratamiento en la fase de inducción con la vacuna cada 14 días. Posteriormente se presentó con intensidad moderada, y mantuvo este comportamiento hasta el ciclo 25 de tratamiento (durante casi dos años en la fase de mantenimiento con el producto).

Discusión

La nueva metodología diseñada e implementada articula diversos elementos que permiten alcanzar un nivel superior de gestión del proceso de vigilancia de la seguridad durante el desarrollo prerregistro de productos inmunoterapéuticos.

La incorporación al proceso del ciclo de mejora de Deming garantiza el aprendizaje a partir de los errores cometidos durante su gestión.⁽²¹⁾ La evaluación sistemática del proceso permite enriquecer con ejemplos prácticos los programas analíticos de las diferentes modalidades de capacitación implementadas.

La posibilidad de integrar (de forma oportuna y con calidad) la información de seguridad de todos los pacientes expuestos a un producto o grupo de productos de mecanismo de acción similar, representa una ventaja para el análisis epidemiológico de las RAM durante el desarrollo del medicamento previo a la autorización. Permite, por ejemplo, caracterizar la población que puede alcanzar un mayor beneficio o riesgo tras el uso del producto. El hecho de que el titular del registro pueda acumular evidencias en una base de datos de la gravedad, la probabilidad de que realmente exista una relación causal y la novedad de una reacción adversa, aporta confiabilidad a su sistema de farmacovigilancia, al facilitar la gestión del riesgo y la adopción de medidas preventivas desde las fases tempranas de desarrollo de sus productos.

Existen numerosas bases de datos que recogen sospechas de RAM en un número inferior al que realmente debería ser por la infra-notificación, pero que, en conjunto, suponen una gran cantidad de información y no siempre con la calidad deseada de los datos. Por lo tanto, se hace necesario desarrollar herramientas que seleccionen las señales que se deben estudiar de entre todas las sospechas notificadas.⁽¹⁵⁾ El desarrollo de varios productos biotecnológicos por un mismo laboratorio, y el patrocinio de múltiples investigaciones clínicas con un mismo producto (que en ocasiones se desarrollan en paralelo) para diferentes localizaciones, es un escenario favorable para realizar la vigilancia activa propuesta mediante análisis de desproporcionalidad en la base de datos integrada.

La detección de una señal es tan solo el punto de partida de un proceso extenso de evaluación crítica y continua de toda la información disponible (no solo la de notificación espontánea) destinado, en última instancia, a tomar decisiones.⁽²⁸⁾ En los procesos de identificación de señales en farmacovigilancia se sugiere el uso de estrategias combinadas para garantizar un mejor procesamiento de datos y al final obtener información útil para continuar con el proceso de gestión de la señal.⁽²⁴⁾

El trabajo sistemático con la base de datos complementa la gestión de señales durante el desarrollo prerregistro, al facilitar la búsqueda de patrones repetitivos o tendencias para los binomios producto-RA mediante los cálculos de desproporcionalidad. Este es un procedimiento objetivo que refuerza la evaluación clínica caso a caso que se realiza para la detección de señales durante esta etapa. Por otra parte, mejorar los sistemas de detección de señales desde fases tempranas aumentan su importancia debido a los programas de uso

expandido que sustentan la aprobación acelerada, muy común en oncología y hematología.⁽¹⁵⁾

Los métodos cuantitativos empleados para la detección de señales ofrecen estimadores que tienen como única función alertar, y que no implican necesariamente una relación causal. Su uso puede dar lugar a alertas que no están relacionadas con el medicamento que se estudia y generar, por ejemplo, un falso positivo. Sin embargo, indican la probabilidad de que una asociación producto-RAM sea una señal y permiten priorizar aquellas asociaciones que merezcan una evaluación cuidadosa y en profundidad.⁽²⁹⁾ Además, permiten identificar posibles factores de riesgo que deben tenerse en cuenta en el diseño de estudios epidemiológicos más específicos.⁽²⁶⁾

Durante la aplicación del análisis de desproporcionalidad a la base de datos integrada no se identificó ninguna combinación producto-evento nueva. No obstante, el procedimiento permitió confirmar de forma rápida la relación de los productos con las RAM relacionadas y esperadas, que se detectaron en los cinco años transcurridos a partir de la conformación de la base.

En relación con la calidad de la información de seguridad que se notifica o reporta, en el estudio realizado por *Plessis* y otros se concluye que la calidad de los reportes de eventos adversos en general no es buena, y que solo menos de un cuarto de los reportes de EAG provenientes de laboratorios patrocinadores presentaron un nivel aceptable de completamiento de la información. Refiere que la recolección de los datos y el análisis de la calidad de los reportes en fecha próxima a la ocurrencia del evento permiten el intercambio con el que reporta y la corrección y enmienda del reporte, lo que resulta relevante para garantizar la exactitud de los datos de exposición.⁽⁸⁾ En concordancia con este criterio, la aplicación de la lista de chequeo para evaluar la calidad de notificaciones y reportes durante la implementación de la metodología, y el intercambio oportuno con los notificadores, contribuyeron a la mejora de esta parte importante del proceso de vigilancia de la seguridad.

Con respecto a la evaluación de la implementación de la metodología, el resultado obtenido al medir los indicadores introducidos por primera vez para el seguimiento y control sistemáticos del proceso, permite evaluar las acciones de mejora implementadas. Evidencia que se logró un nivel superior de gestión del proceso, involucrando a todos los implicados en su mejora y con una mayor cultura de calidad.

El enfoque longitudinal facilita el análisis complementario de la información de seguridad al incorporar nuevas formas de graficar la información.⁽²⁵⁾ La introducción de este enfoque como parte de la metodología permite visualizar las variaciones a lo largo del tratamiento de las características representadas de las RAM. El poder estimar en qué ciclos o fases del tratamiento se incrementa la prevalencia o la intensidad de las reacciones recurrentes, se puede dar una información precisa en diseños posteriores de ensayos clínicos y para la poscomercialización, respecto a posibles medidas para minimizar el riesgo de aparición, recurrencia o exacerbación de estas reacciones desde fases tempranas de desarrollo de los productos.

Por ejemplo, se puede predecir cuándo se requerirá tratamiento analgésico para tratar la cefalea, o tratamiento profiláctico para las reacciones en el sitio de inyección, en los períodos donde se incrementa la prevalencia de cada reacción. A partir de esta información se pueden preparar temas de educación sanitaria, y contribuir a que los pacientes no abandonen el tratamiento debido a la recurrencia de estas reacciones.

Aunque el enfoque del análisis longitudinal solo se aplicó como parte del estudio de caso a las RA recurrentes, se reconoce que puede ser de utilidad para analizar cualquier evento adverso serio de especial interés.

Se concluye que la nueva metodología propicia la mejora del proceso de vigilancia de la seguridad durante el desarrollo prerregistro de productos inmunoterapéuticos, evidenciada en el cumplimiento de la mayoría de los estándares de calidad prefijados, la superación de los valores alcanzados por los indicadores en el diagnóstico y la identificación de nuevos hallazgos de la seguridad que facilitan la gestión del riesgo de los productos inmunoterapéuticos empleados en tratamientos prolongados.

Referencias bibliográficas

1. Sharma S, Desai S. Outsourcing clinical trial safety data management. Manufacturing chemist vii. Clinical Trials. 2014 [acceso 14/07/2019]. Disponible en: <http://www.sciformix.com/wp-content/uploads/Outsourcing-Clinical-Trial-Safety-Data-Management-July-2014.pdf>
2. Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS). Managing of Safety Information from clinical trials. Report of CIOMS Working Group VI; Geneva:

- CIOMS; 2005 [acceso 14/07/2019]. Disponible en: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/Mgmt_Safety_Info.pdf
3. United States. Food and drug administration (FDA). Premarketing Risk Assessment. Guidance for Industry. United States: FDA; 2005. [acceso 22/07/2019] Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126958.pdf>
4. Fries MK, Li J, Munsaka M, Sanchez-Kam M, Singh K. Safety Monitoring Methodology in the Premarketing Setting. En: Joint Statistical Meeting (JSM)-2016 de la American Statistical Association (ASA). Estados Unidos: ASA; 2016 [acceso 23/07/2019]. Disponible en: <https://ww2.amstat.org/MembersOnly/proceedings/2016/data/assets/pdf/389675.pdf>
5. Crowe BJ, Berlin JA, Watson DJ, Shi H, Lin SL, Kuebler J, *et al.* Recommendations for safety planning, data collection, evaluation and reporting during drug, biologic and vaccine development: A report of the safety planning, evaluation and reporting team. Clinical Trials. 2009 [acceso 14/07/2019];6:430-40. Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.1025.4631&rep=rep1&type=pdf>
6. Sivendran S, Galsky MD. Adverse event reporting in oncology clinical trials - lost in translation? Expert Opinion on Drug Safety. 2016;15(7):893-96. DOI: [10.1080/14740338.2016.1175429](https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1175429)
7. Hazell LS, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions. A systematic review. Drug safety. 2006;29(5):385-96. DOI: [10.2165/00002018-200629050-00003](https://doi.org/10.2165/00002018-200629050-00003)
8. Plessis L, Gómez A, García N, Cereza Gand, Figueras A. Lack of essential information in spontaneous reports of adverse drug reactions in Catalonia-restraint the potentiality for signal detection. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73:751-58 DOI: [10.1007/s00228-017-2223-5](https://doi.org/10.1007/s00228-017-2223-5)
9. Ribeiro AL, Lima S, Zampieri ME, Peinado M, Figueras A. Filling quality of the reports of adverse drug reactions received at the Pharmacovigilance Centre of São Paulo (Brazil): missing information hinders the analysis of suspected associations. Expert opinion on drug safety. 2017 [acceso 22/07/2019];16(12):1329-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28817316>
10. Cabarrou BBJ, Bogart E, Tresh-Bruneel E, Penel N, Ravaud A *et al.* How to report toxicity associated with targeted therapies? Annals of oncology. 2016 [acceso

- 14/07/2019];27(8):1633-8. Disponible en:
<https://academic.oup.com/annonc/article/27/8/1633/2237612>
11. Allignol A, Schmoor C. Statistical issues in the analysis of adverse events in time-to-event data. *Pharmaceutical*. 2016 [acceso 23/07/2019];(15):297-305. Disponible en:
https://www.uniulm.de/fileadmin/website_uni_ulm/mawi.inst.105/News/Allignol_et_al-2016-Pharmaceutical_Statistics.pdf
12. Hartford CG, Petchel KS, Mickail H, Perez-Gutthann S, McHale M, Grana JM, *et al.* Pharmacovigilance during the pre-approval phases: an evolving pharmaceutical industry model in response to ICH E2E, CIOMS VI, FDA and EMEA/CHMP risk-management guidelines. *Drug safety*. 2006;29(8):657-73. DOI: [10.2165/00002018-200629080-00003](https://doi.org/10.2165/00002018-200629080-00003)
13. Demlova R, Valíki D, Obermannova R, Zdražilová-Dubská L. The Safety of Therapeutic Monoclonal Antibodies: Implications for Cancer Therapy Including Immuno-Checkpoint Inhibitors. *Physiol. Res*. 2016 [acceso 22/07/2019];65:455-62. Disponible en:
http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/65/65_S455.pdf
14. Abdel-Wahab NA, Alshawa A and Suarez-Almazor ME. Adverse Events in Cancer Immunotherapy. En: Aunn Naing and Joud Hajjar editors. *Immunotherapy, Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1ª ed. Houston TX, USA: Springer International Publishing AG; 2017. p. 55-161. [acceso 14/07/2019]. Disponible en:
https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-53156-4_8
15. Baldo P, De Paoli P. Pharmacovigilance in oncology: evaluation of Current Practice and Future Perspectives. *J Eval Clin Pract*. 2014;20(5):559-69. DOI: [10.1111/jep.12184](https://doi.org/10.1111/jep.12184)
16. Saumell Y, Torres O, Vals AR, Sánchez L, Batista M. La calidad del proceso de gestión de la seguridad de productos en ensayos clínicos. *Rev Cubana Farm*. 2017 [acceso 14/07/2019];51(2). Disponible en:
<https://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/80/106>
17. Rodríguez PC, Popa X, Martínez O, Mendoza S, Santiesteban E, Crespo T, *et al.* A Phase III Clinical Trial of the Epidermal Growth Factor Vaccine CIMAvax-EGF as Switch Maintenance Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Clin Cancer Res*. 2016 [acceso 14/07/2019];22(15):3782-91. Disponible en:
<http://clincancerres.aacrjournals.org/content/clincanres/22/15/3782.full.pdf>

18. Saumell Y, Torres O, Batista MLS. Validation of instruments for assessing drug safety management during the conduction of clinical trials. *Int J Health Policy Manag.* 2018;7(7):623-29. DOI: [10.15171/ijhpm.2017.140](https://doi.org/10.15171/ijhpm.2017.140)
19. Sánchez I. El diseño metodológico de las investigaciones evaluativas relacionadas con la calidad en salud. *Rev Medisan.* 2016 [acceso 14/07/2019];20(4):544-52. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192016000400015
20. International Organization for Standardization (ISO). ISO 9001:2015. Sistemas de Gestión de la Calidad - Requisitos para la gestión basada en procesos. Traducción oficial. 5ta ed. Ginebra, Suiza: Secretaría Central de ISO; 2015. [acceso 22/07/2019] Disponible en: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9001:ed-5:v1:es:fig:1>
21. Patel PM, Deshpande VA. Application of plan-do-check-act cycle for quality and productivity improvement - A review. *International Journal for Research in Applied Science & Engineering Technology (IJRASET).* 2017 [acceso 22/07/2019];5(1):197-201. Disponible en: <https://www.ijraset.com/files/serve.php?FID=6095>
22. Papale RM, Schiaffino S, García MG. Manual de buenas prácticas de farmacovigilancia. Edición latinoamérica 1ª. ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Ediciones Farmacológicas; 2018. p. 121-134 [acceso 22/07/2019] Disponible en: https://isoponline.org/wp-content/uploads/2018/10/FVG_II_digital_con-Hipervinculos.pdf
23. Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). OSLO Manual. Guidelines for collecting, reporting and using data on innovation. 4th edition. Luxembourg: OECD Publishing, Paris/Eurostat; 2018. [acceso 22/07/2019] Disponible en: <http://www.oecd.org/science/oslo-manual-2018-9789264304604-en.htm>
24. Kumar A, Ahuja J, Shrivastava TP, Kumar V, Kalaiselvan V. Statistical Signal Process in R Language in the Pharmacovigilance Programme of India. *Ther Innov Regul Sci.* 2018;52(3):329-33. DOI:[10.1177/2168479017728988](https://doi.org/10.1177/2168479017728988)
25. Thanarajasingam G AP, Novotny PJ, Loprinzi, CL, Sloan JA and Grothey A Longitudinal adverse event assessment in oncology clinical trials: the Toxicity over Time (ToxT) analysis of Alliance trials NCCTG N9741 and 979254. *The Lancet Oncology.* 2016;17:663-70. Disponible en: [10.1016/S1470-2045\(16\)00038-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00038-3)
26. Amorim L, Cai J. Modelling recurrent events: a tutorial for analysis in epidemiology. *International Journal of Epidemiology.* 2015 [acceso 23/07/2019];44(1):324-33.

Disponible en: <https://www.deepdyve.com/lp/oxford-university-press/modelling-recurrent-events-a-tutorial-for-analysis-in-epidemiology-7Lf24OkqNc>

27. Rufibach K. Treatment Effect quantification for Time-to-event endpoints- estimands, analysis strategies, and beyond. *Pharmaceutical Statics*. 2018;18(2):145-65. DOI: [10.1002/pst.1917](https://doi.org/10.1002/pst.1917)

28. Wisniewski AF, Andrew B, Cedric B, Andreas B, Gianmario C, Kristina J, *et al*. Good Signal Detection Practices: Evidence from IMI PROTECT. *Drug safety*. 2016 [acceso 22/07/2019];39:469-90. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4871909/>

29. Organización Panamericana de la Salud. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF). Señales en farmacovigilancia para las Américas. Washington D.C.: OPS; 2016. [acceso 22/07/2019]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/senales-farmacovigilancia-10-16.pdf>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Yaimarelis Saumell Nápoles: conceptualización; curación de datos; análisis formal; metodología; administración del proyecto; supervisión; validación; visualización; redacción - borrador original; redacción - revisión y edición.

Liset Sánchez Valdés: conceptualización; curación de datos; análisis formal; metodología; validación; visualización; redacción-revisión y edición.

Yania Suárez Pérez: Conceptualización; metodología; supervisión; revisión y edición.

Maritza Batista Romagoza: Conceptualización; análisis formal; visualización; revisión y edición.