

UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA



Maestría en Investigación Clínica Farmacológica

Trabajo final

Título del proyecto:

Análisis de las comunicaciones a la autoridad regulatoria sobre los embarazos ocurridos durante el desarrollo de los ensayos clínicos recibidas en el período 2012 -2019

Tutor: Dr. Roberto Lede

Alumna: Fanny Ruth Kataife (Médica Pediatra)

Título a obtener: Magíster en Investigación Clínica Farmacológica

Septiembre 2023

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL.....	1
ABREVIATURAS	3
RESUMEN.....	4
1.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	6
2.OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	8
3.METODOLOGÍA Y TÉCNICAS UTILIZADAS	9
-Diseño del estudio	
-Definición/selección de población	
-Procedimientos del estudio/ variables	
4.ESTADÍSTICA.....	11
5.ASPECTOS ÉTICOS	11
6.RESULTADOS.....	12
-Número total de comunicaciones relacionadas a embarazo - número total de embarazos julio 2012 - junio 2019	
-Descripción de las características de las comunicaciones	
-Nombres del evento de la comunicaciones	
-Tipo de comunicación	
-Edad de las mujeres que se embarazan	
- Año de las aprobatorias de la ANMAT en las que ocurrieron los embarazos	
-Fase de investigación en las que ocurrieron los embarazos	
-Localización de los centros de investigación en los cuales ocurrieron embarazos	
-Tipo de centro en los cuales ocurrieron los embarazos.	
- Área terapéutica en las cuales ocurrieron los embarazos	
- Acciones por parte de la autoridad regulatoria	
- Desenlace de los embarazos reportados	
7.DISCUSIÓN.....	15
8.COMENTARIOS FINALES	20
9.BIBLIOGRAFÍA	21
10.ANEXO TABLAS Y GRÁFICOS.	24
TABLAS:	

TABLA 1: Tipo de comunicación a través de la cual se recibieron las comunicaciones de embarazo ocurridas durante los ensayos clínicos

TABLA 2: Fases de investigación de los ensayos clínicos en la que ocurrieron los embarazos

TABLA 3: Cantidad de embarazos ocurridas en ensayos clínicos por área terapéutica

GRÁFICOS:

GRÁFICO 1: Fase de investigación en las que ocurrieron los embarazos

GRÁFICO 2: Localización de los centros de investigación en los cuales ocurrieron embarazos

GRÁFICO 3: Cantidad de embarazos ocurridas en ensayos clínicos por área terapéutica .

ABREVIATURAS

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

BPC: Buenas Prácticas Clínicas

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

DBT: Diabetes

DERM: Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos

EC: Ensayo Clínico

EFCA: Estudio de Farmacología Clínica ANMAT

EMA: European Medical Agency (Agencia Médica Europea)

FDA: Food and Drug Administration (Agencia de medicamentos y alimentos de Estados Unidos)

IAV: Indicación de Acción Voluntaria

IFA: Ingrediente Farmacéutico Activo

INAME: Instituto Nacional de Medicamentos

RAMSI: Reacciones Adversas Medicamentosas Serias e Inesperadas

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

RESUMEN

Introducción: debido al riesgo que implica la exposición a una droga en experimentación durante el embarazo, se analizaron a través de un estudio descriptivo las comunicaciones realizadas a la autoridad regulatoria sobre los embarazos ocurridos durante el desarrollo de un ensayo clínico (EC) farmacológico desde julio de 2012 hasta junio del 2019. En la República Argentina, la normativa vigente que regula la realización de estos EC, es la Disposición ANMAT 6677/10

Objetivos y metodología: describir los aspectos relacionados al manejo de la información y acciones adoptadas cuando es detectado un embarazo durante un EC y conocer el número total de las comunicaciones de embarazos, abortos, teratogénias, o eventos relacionados a embarazo, las características de dichas comunicaciones, su seguimiento y resultado del embarazo

Resultados: durante el período analizado, 7 años, se recibieron 151 comunicaciones relacionadas a embarazos, las cuales correspondieron a 57 embarazos: 68% fueron informados inicialmente como embarazo y 32% con un nombre de evento relacionado a embarazo, 67% fueron enviadas como RAMSI, 27% a través de informes periódicos. El 12% ocurrieron en población adolescente. Un 75% ocurrieron en EC fase 3 y su mayor frecuencia en protocolos de reumatología, neumología e infectología. En un 25% de los embarazos se solicitó más información. En cuanto al desenlace de los 57 embarazos reportados, en la base de datos constaba en 37 (65%) y no figuraba en 20 (35%).

Comentarios finales: se propone continuar la discusión interna en la autoridad regulatoria y con los patrocinadores e investigadores, para evaluar la incorporación de requisitos específicos para comunicar la ocurrencia de un embarazo en el transcurso de un EC. La mejora en la notificación, aunque sea un desenlace normal, conducirá a mejorar la calidad del dato de seguridad en esta población especial dada la limitación en la generación de estos datos específicos.

Palabras clave: Ensayos clínicos – Embarazo - Autoridad Regulatoria –
Seguridad – Comunicaciones - Argentina

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Debido al riesgo que implica la exposición a una droga en experimentación durante el embarazo, consideré de interés analizar las comunicaciones que se realizan a la autoridad regulatoria sobre los embarazos ocurridos durante el desarrollo de un EC farmacológico (1). Se propone seguir explorando puntos que, desde un nivel complejo de abordaje de atención en salud como lo es la investigación clínica farmacológica, pueda ser una oportunidad de mejora de la atención primaria de la salud, implementando estrategias de prevención de la exposición a un medicamento durante el embarazo, pensadas antes del inicio del EC, teniendo en cuenta la vulnerabilidad de la población involucrada, su grado de autonomía y comprensión, el diseño del EC, el producto en investigación involucrado, etc. Se hace referencia en este punto a un EC en el cual se decidió incorporar una ginecóloga al equipo de investigación, quién realizaba la consejería en anticoncepción a todas las participantes mujeres en edad fértil, adolescentes y adultas (2). Asimismo, el tema me resultó de particular interés por mi formación como pediatra enfocada en la atención de pacientes adolescentes y el deseo de concretar un proyecto en el lugar de trabajo diario en la ANMAT-INAME-DERM -Departamento de Ensayos Clínicos-Servicio de Inspecciones.

En la República Argentina, la normativa vigente que regula la realización de los EC, es la Disposición ANMAT 6677/10 (3). En la Sección C. Protección del participante del estudio, el punto 6.3 establece los siguientes requisitos: la exposición a un producto en investigación durante el embarazo implica riesgos para el embrión o feto. Por esta razón, se deben tomar las siguientes precauciones: (a) las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de ese riesgo antes de dar su consentimiento para participar en el estudio y de la necesidad de comunicar inmediatamente al investigador si sospecharan estar embarazadas en cualquier momento del estudio; (b) el investigador deberá realizar una prueba de embarazo antes del ingreso al estudio y luego regularmente durante el transcurso del mismo a todas las mujeres en edad fértil; (c) una prueba de embarazo positiva implicará la no inclusión de la potencial participante o la suspensión preventiva del producto en investigación,

si correspondiese. En caso de embarazo, el investigador deberá orientar a la participante para recibir atención apropiada; (d) el patrocinador y el investigador deberán asegurar el acceso a los métodos anticonceptivos necesarios para los participantes del estudio. La disposición 6677/10 no requiere un tipo de reporte específico para comunicar los embarazos durante el desarrollo de los EC. Se observa que éstos son comunicados a la Administración de diferentes maneras: a través de notificaciones de RAMSI, en el apartado “participantes discontinuados” de los formularios de informes periódicos y finales (EFCA5.2) o como otras comunicaciones relevantes.

En cuanto a la información específica sobre notificaciones a las autoridades regulatorias acerca de la exposición a una droga en experimentación durante el embarazo, se ha realizado una búsqueda bibliográfica inicial el 20 de marzo 2019 en Pubmed con las siguientes palabras claves: (pregnancy), (pregnancy notification), (pregnancy in clinical trials), (pregnancy communication) AND (clinical trial), (pregnancy notification) AND (clinical trial). Se concluyó en principio que los artículos encontrados no resultaron específicos para el trabajo. A posteriori se agregó como estrategia de búsqueda la palabra clave (talidomida) y se obtuvieron artículos (1) (4) que remiten a los años cincuenta cuando la talidomida era indicada para el tratamiento de las náuseas y mareos durante el embarazo. Poco después de su introducción en el mercado se produjo un incremento espectacular de niños nacidos con focomelia y otras alteraciones genéticas graves, como la ausencia o reducción de extremidades superiores e inferiores, malformaciones de órganos internos, alteraciones auriculares y visuales. El primer bebé nacido con esta afectación congénita nació en diciembre de 1956. A lo largo de 1960 y 1961 aparecieron indicios fundados de la relación causal entre el consumo de talidomida durante el embarazo y esas malformaciones graves. El 10 de noviembre de 1960, la FDA denegó la petición de comercialización de la talidomida en los Estados Unidos de Norteamérica precisamente por los efectos que podía tener sobre el feto el 16 de diciembre de 1961, la revista británica The Lancet publicó una carta de un ginecólogo australiano, William Griffith McBride, advirtiéndole que, si las malformaciones congénitas múltiples pueden aparecer en un 1,5% de los bebés nacidos, la incidencia de estas malformaciones entre las mujeres que

habían tomado talidomida durante el embarazo alcanzaba el 20%. (5) El desastre de la talidomida cambió completamente la manera en la que se prueban las drogas hoy en día (1) (4). A pesar de esto, actualmente se utiliza para tratar con éxito algunas condiciones como por ejemplo el mieloma múltiple y complicaciones de la lepra. En los años noventa, fue identificada en Brasil una nueva generación con daños relacionados a la talidomida en zonas de nacimiento endémicas de lepra, por lo que cualquier defecto bilateral de reducción de las extremidades superiores y/o inferiores de los tipos preaxial y/o focomelia debería incluirse en los programas de vigilancia de malformaciones congénitas. (1) (6). En la actualidad, con los recientes avances en el conocimiento molecular, continúa la investigación acerca del mecanismo de acción y el tipo de daño ocasionado (1). Posteriormente, se agregaron como palabras claves y estrategia de búsqueda registros (registry), (pregnancy) AND (notification* OR report*) AND (registry*) que es la denominación por la cual algunas agencias publican su actividad. Se obtienen otros artículos acerca de programas específicos que monitorean el uso de la talidomida para asegurar que las pacientes no estén embarazadas mientras requieran tomar la medicación. (7) (8) (9) (10). En base a las búsquedas realizadas se concluyó que se halla poca información específica a comunicaciones a la autoridad regulatoria sobre los embarazos ocurridos durante el desarrollo de los EC. Debido a que es un tema de gestión, se propone continuar la búsqueda en las páginas web de las agencias regulatorias de alta vigilancia.

El propósito del trabajo es mejorar la protección desde la autoridad regulatoria a las mujeres en edad fértil y que se embarazan durante su participación en un estudio clínico. Este estudio podría servir como base de futuros análisis para explorar si existen fundamentos que justifiquen evaluar la necesidad de implementar requisitos específicos para comunicar la ocurrencia de un embarazo en el transcurso de un EC, generar alertas en la base de notificaciones o armar una base de datos separada con el fin de mejorar el control y seguimiento de los embarazos en un EC, así como el seguimiento del recién nacido.

2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

OBJETIVO PRIMARIO

- Describir los aspectos relacionados al manejo de la información y acciones adoptadas cuando es detectado un embarazo durante un EC.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Conocer el número total de las comunicaciones de embarazos, abortos, teratogénias, o eventos relacionados a embarazo, así como las características de dichas comunicaciones, su seguimiento y resultado del embarazo.
- Describir el manejo de la información aplicado a cada uno de los casos detectados.
- Comparar la experiencia de la agencia nacional con otras agencias regulatorias con respecto a las comunicaciones de embarazos durante el desarrollo de los estudios clínicos farmacológicos.

3. METODOLOGÍA Y TÉCNICAS UTILIZADAS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo, que comprendió el análisis las comunicaciones recibidas en el período de tiempo entre julio del 2012 y junio del 2019 de los embarazos ocurridos en participantes de EC autorizados por la autoridad regulatoria argentina.

DEFINICIÓN/SELECCIÓN DE POBLACIÓN:

La población de estudio fueron las comunicaciones de embarazos a la autoridad regulatoria. Se consideró como unidad de análisis cada una de las comunicaciones de embarazos, abortos, teratogenia o eventos relacionados a embarazo, embarazos de las parejas participantes informados durante la ejecución de un estudio clínico regulado.

Se seleccionaron todas las comunicaciones efectuadas por parte de los patrocinadores de los EC relacionadas a embarazo desde las dos bases electrónicas referentes a estos datos existentes en la ANMAT, a saber: la Base de Datos de Seguridad, en la cual se vuelcan los informes periódicos, finales y comunicaciones y de la Base de RAMSI, en la cual se vuelcan las Reacciones Adversas Medicamentosas Serias e Inesperadas. La recolección de los datos para el análisis se realizó en forma retrospectiva, por lo cual se debe tener en cuenta, como se detallará más adelante, que puede haber datos faltantes

debido a que el diseño de la base no fue realizado para efectuar este trabajo en forma específica: son bases que se completan en forma continua a medida que se recibe la información, de ahí que se trabajó con una extracción al 28 de junio 2019 para incluir sólo las comunicaciones del periodo establecido para el trabajo. (desde julio del 2012 hasta junio del 2019)

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO - VARIABLES

Las variables que se midieron en el estudio fueron las siguientes:

Numéricas discretas:

- Cantidad de comunicaciones totales relacionadas a embarazos pudiendo identificarse la cantidad de embarazos que representaron dichas comunicaciones.

Cualitativas- nominales:

- Nombre del evento de la comunicación: embarazos, abortos, teratogenia, malformaciones congénitas, metrorragia u otros eventos que sean relacionados a la ocurrencia de un embarazo.
- Tipo de comunicaciones: RAMSI, desvío, informe periódico, comunicación.
- Fase de investigación.
- Patología.
- Centros (públicos/ privado).
- Localización del centro de investigación según la jurisdicción.

Se efectuó el análisis del número total de comunicaciones de los patrocinadores a la autoridad regulatoria relacionadas a embarazo. Estas comunicaciones fueron realizadas a través de los informes periódicos, informes finales, informe de desvío, reportes de RAMSI y/o comunicaciones. Para analizar la cantidad de embarazos por año, se tuvo en cuenta que un embarazo puede ser reportado por primera vez en un año y luego, continuar las comunicaciones de ese mismo embarazo en años subsiguientes. Para los embarazos reportados a través de informes periódicos se tomó el año de presentación del primer reporte como año de inicio del embarazo y para las RAMSI se consideró el año de inicio del evento.

Numérica continua:

En cuanto a la variable edad de la participante – pareja del participante del EC, como se describirá más adelante, si bien las edades de las mujeres que se

embarazaron no constaban en la mayoría de los reportes volcados en la base, sí se pudieron identificar las comunicaciones que correspondían a embarazo en adolescentes, subgrupo de mayor vulnerabilidad.

Con respecto a la variable cualitativa nominal “cantidad de EC farmacológicos realizados y cantidad de éstos con potencial para presentar este tipo de casos”, no se pudo obtener directo de la base pues el dato no consta expuesto de esa manera, por lo que no se analizó. En relación a la fase de investigación de los 42 EC que ocurrieron los embarazos, se halló que en 21 no constaba el dato. Por esta razón se realizó la búsqueda de las disposiciones correspondientes en la pág. web de la ANMAT entre el 1 y 13 de abril 2023 para obtener el dato de la fase de investigación de la correspondiente disposición aprobatoria del EC.

4. ESTADÍSTICA

El estudio se realizó sobre una muestra por conveniencia ya que se seleccionaron para el análisis la totalidad de las comunicaciones de embarazo a la autoridad regulatoria efectuadas entre julio de 2012 y junio del 2019. Se incluyeron embarazos ocurridos en las participantes o pareja de participantes de los EC.

Para la descripción de las variables cualitativas se realizaron análisis de frecuencias y porcentajes con sus intervalos de confianza (IC) del 95%. En el caso de las variables cuantitativas se calculó media, mediana, y desvío estándar. Los datos faltantes se consignaron como “sin dato” y las comunicaciones duplicadas en las bases, se consignaron como una.

El análisis estadístico fue realizado en epidat versión 4.2

5. ASPECTOS ÉTICOS

Si bien la información de las bases de las cuales se obtuvieron los datos están codificadas, para el análisis de los datos del presente trabajo fueron re-codificadas con número, cada comunicación y caso de embarazo, guardando la confidencialidad de los participantes. Asimismo, se resguardaron los datos relacionados a los patrocinantes, centros e investigadores, por lo cual las variables de análisis propuestas al inicio: responsable de la comunicación (Organización de Investigación por Contrato - laboratorio) y producto de

investigación (IFA) no se analizaron para el trabajo, no existiendo así posibilidad alguna de identificar datos personales de sujetos ni otros datos confidenciales de los EC. De esta manera, en este trabajo no surgen conflictos éticos relacionados a la confidencialidad de datos, de acuerdo a la Resolución 1480/2011 del Ministerio de Salud -Guía para Investigaciones en Salud Humana.

6. RESULTADOS

Número total de comunicaciones relacionadas a embarazo – Número total de embarazos

Durante el período analizado, 7 años, se recibieron 151 comunicaciones totales relacionados a embarazos, las cuales correspondieron a 57 embarazos (la media anual es de 8, el DE 3,5 y la mediana 9).

Dos de los embarazos (3,5% (IC 95% -1 – 8)) ocurrieron en la pareja del participante del estudio.

Descripción de las características de las comunicaciones obtenidas en el análisis realizado:

Nombres del evento de las comunicaciones

Los nombres del evento de las comunicaciones relacionadas a embarazo consignados fueron: embarazo, aborto, defectos de nacimiento, parto prematuro, exposición materna al fármaco durante el embarazo, muerte fetal, exposición fetal, hemorragia intermitente, test positivo de embarazo, embarazo anembrionado, huevo huero, aborto espontaneo, embarazo interrumpido por aborto, embarazo de la pareja del paciente, deformidad de la mano, “preeclampsia, muerte fetal, labor pre-término, rotura prematura de membranas, prematuridad, feto macerado“, defecto en el tubo neural. El término más frecuente para comunicar fue embarazo y aborto – exposición al producto. De los 57 embarazos, 39 (68% IC95% 56-80) fueron informados inicialmente como embarazo y 18 (32% IC 20-44) con un nombre de evento relacionado a embarazo.

Tipo de comunicación

En cuanto a la forma en que se recibieron las 151 comunicaciones, 101 (67% - (IC 95% 59-74)) fueron como RAMSI (iniciales y seguimientos), 41 (27%- (IC

95% 20-34)) a través de informes periódicos, 4 (3%- (IC 95% 0.1-5)) de informes finales, 3 (2% (IC 95% 0,2-4)) desvíos y 2 (1% (IC 95% 0,5-3)) a través de comunicaciones a la DERM (Tabla 1).

En 28 (49% (IC 95% 36-62)) embarazos de los 57 incluidos hubo al menos un formulario RAMSI presentado.

Edad de las mujeres que se embarazaron

Si bien la edad de las mujeres que se embarazaron no constaba en la mayoría de los reportes volcados en la base, se pudo identificar por la información aportada y el intercambio en las comunicaciones entre el patrocinador y la autoridad regulatoria, los que correspondían a embarazo adolescente. De los 57 embarazos, 7 (12% (IC 95% 4-21)) ocurrieron en población adolescente.

Año de las disposiciones aprobatorias de ANMAT en las que ocurrieron los embarazos

Los 57 embarazos ocurrieron en 42 disposiciones (un número de disposición no constaba en la base). En cuanto a los años de las disposiciones ANMAT aprobatorias de los estudios, hay disposiciones emitidas entre el 2007 y el 2017. Se aclara que un EC puede durar más de un año por lo que, si bien a la disposición aprobatoria le corresponde una fecha y año de emisión, el embarazo puede ocurrir en años subsiguientes en el cual el EC está en curso. Se observó que 13 embarazos (23%) correspondieron a disposiciones del 2016.

Fase de investigación en las que ocurrieron los embarazos

Del análisis resultó que el 75% (IC 95% 64-87) de los embarazos ocurrieron en EC fase 3, 11%(IC 95% 3-19) en estudios de extensión, 7% (IC 95% 0.4-14) en fase 2, 4% (IC 95% -1– 8) no consta fase y 3% (IC 95% -1 – 8) en fase2/3 (Tabla 2 - Gráfico 1).

Localización de los centros de investigación en los cuales ocurrieron embarazos

En relación a la localización del centro de investigación en los cuales ocurrieron embarazos, 32 embarazos (56% (IC 95% 43–69)) ocurrieron en centros ubicados en CABA (Gráfico 2).

Tipo de Centro de Investigación en los cuales ocurrieron embarazos

En relación al tipo de centro, 48 embarazos (84% (IC 95% 75–94)) ocurrieron en centros privados.

Área terapéutica en las que ocurrieron los embarazos

En relación a la especialidad, de los 57 embarazos ocurrieron en su mayor frecuencia en reumatología (42% (IC 95% 29–55)), neumología (21% (IC 95% 11–32)) y en ensayos clínicos de infectología (10% (IC 95% 3–19)) (Tabla 3 y Grafico 3).

Acciones por parte de la autoridad regulatoria

En cuanto al análisis de las acciones por parte de la autoridad regulatoria, en 14 (25% (IC 95% 13-36)) de los 57 embarazos hubo cortes realizados para solicitar más información y 4 (7% (IC 95% 0.4-14)) fueron inspeccionados con resultado de IAV (un embarazo normal adolescente / embarazo de la pareja adolescente / defecto de nacimiento/aborto).

Desenlace de los embarazos reportados

En cuanto al desenlace de los 57 embarazos reportados durante el periodo analizado, éste constaba en 37 (65% (IC 95% 53-77)): aborto (23), embarazo normal (10), defecto de nacimiento (3), prematuridad (1). En los 20 restantes (35% (IC 95% 23-48)) no figuraba el desenlace en la base. Se analizó en estos 20 casos el nombre del evento por el cual fueron reportados inicialmente y en todos correspondió a embarazo, si bien 7 fueron reportados como RAMSI.

De los 7 embarazos adolescentes, en relación al seguimiento 3 fueron normales (uno de la pareja), 1 prematuro, 1 aborto, 2 no constaba el desenlace. En cuanto al grado de relación con el producto en investigación en los 3 defectos congénitos reportados, dos fueron informados como no relacionados y uno como posible.

En relación a la discontinuidad de la droga, en un caso particular, se informaba en la base que la participante embarazada se trataba de una mujer que había adquirido VIH a través de transmisión vertical. Desde entonces había realizado diferentes esquemas de tratamiento y había presentado múltiples fallas, con mutaciones documentadas. Luego de la 4ta semana de tratamiento del estudio la carga viral fue indetectable y así se había mantenido. Si bien la paciente tenía un DIU, se obtuvo un resultado positivo en orina. Se informaba que la paciente no contaba con otra alternativa de tratamiento, por lo que la

suspensión del mismo no era una opción, además debía continuar con el tratamiento para prevenir la transmisión vertical. Por otro lado, se recibieron 2 informes semestrales de seguridad del estudio con análisis riesgo beneficio con resultado positivo. Se remarca que en relación a lo establecido en la Disposición 6677/10 En la sección C. Protección del participante del estudio. punto 6.3 que aclara la acción de “suspensión preventiva del producto en investigación, si correspondiese”, en el caso descrito no se consideró una opción la suspensión. Se transcribe el apartado correspondiente de la normativa: (c) una prueba de embarazo positiva implicará la no inclusión de la potencial participante o la suspensión preventiva del producto en investigación, si correspondiese. En caso de embarazo, el investigador deberá orientar a la participante para recibir atención apropiada” (3)

7. DISCUSIÓN

En relación a los objetivos del trabajo de investigación planteados al inicio se han logrado describir los aspectos relacionados al manejo de la información y acciones adoptadas cuando es detectado un embarazo durante un EC, conocer el número total de las comunicaciones de embarazos, abortos, teratogenias, o eventos relacionados a embarazo, así como las características de dichas comunicaciones, su seguimiento y resultado del embarazo, y describir el manejo de la información aplicado a cada uno de los casos detectados.

En principio se considera que no hay subregistro en la cantidad de los embarazos ocurridos en el desarrollo de los EC, ya que la actividad de EC farmacológicos es una actividad muy controlada, con requisitos de notificación periódicos y en particular la ocurrencia de embarazo es monitoreada por lo patrocinadores por el riesgo potencial y la consiguiente recolección de importantes datos de seguridad relacionados a la gestación y el recién nacido. Debido a que no hay una única manera requerida de reportar el embarazo, sí hay duplicación de datos y, como se describió anteriormente, hay datos faltantes, o que estén volcados en distintos formularios notificados y algunos no volcados en las bases de la cual se extrajeron los datos.

En referencia al predominio de los embarazos ocurridos en la FASE 3 del desarrollo (Tabla 2 y Gráfico 1), tiene relación probablemente a que el 75 % de los EC presentados a evaluación a la ANMAT fueron de fase III (13)

Con respecto a la localización de los centros de investigación, 32 embarazos (56%) fueron en centros de investigación en CABA (Grafico 2), y en cuanto al tipo de centro, 48 embarazos (84%) ocurrieron en centros privados. Se menciona que la proporción de centros aprobados para realizar ensayos EC en Argentina en su mayoría se localizan en CABA y no pertenecen al subsistema público de salud (14)

En relación a la especialidad (Tabla 3 - Gráfico 3), los embarazos ocurrieron en su mayor frecuencia en reumatología (42%), de los 24 ocurridos en esta especialidad, 17 fueron en artritis reumatoide y 7 en lupus. De los 12 de neumología (21%), 11 en asma, 1 EPOC y de los 6 ocurridos en EC de infectología (10%) 4 fueron en HIV.

Tomando como referencia bibliográfica (13) un análisis realizado en EC evaluados en la ANMAT entre junio 2017 a junio 2019 los resultados en cuanto al área terapéutica que correspondían los EC aprobados, surge que las neoplasias resultaron ser las enfermedades más investigadas en ese período, existiendo una distribución más pareja al comparar el resto de las patologías en estudio. En el presente trabajo no se detectaron embarazos en estudios oncológicos, lo que tiene relación probablemente con varios factores: los requisitos de la anticoncepción y control son mayores en esta patología por el mayor riesgo citotóxico, efecto teratógeno de las drogas indicadas para esta área terapéutica. Por otro lado, la duración del período de tratamiento es menor que en enfermedades crónicas, como asma; artritis reumatoidea o DBT. Asimismo, también podría pensarse en la participación de un grupo etario mayor o no en edad fértil dependiendo el tipo de cáncer, en estos estudios. Y si bien en relación a las otras áreas terapéuticas de EC aprobados la distribución es pareja (13), se observa que el área de enfermedades respiratorias, de enfermedades endocrinas /metabólicas y del sistema osteoraticulomuscular y conectivo ocupan los lugares siguientes en frecuencia de EC aprobados durante ese periodo, lo que coincide con la frecuencia obtenida para la

ocurrencia de los embarazos en EC de reumatología (42%) y neumología (12%) como resultado del presente trabajo.

En cuanto al objetivo: comparar la experiencia de la agencia nacional con otras agencias regulatorias con respecto a las comunicaciones de embarazos durante el desarrollo de los EC farmacológicos. Se revisó la bibliografía nuevamente en septiembre 2022 y se halló un estudio similar realizado en Perú, en el cual se describe que ocurrieron 30 embarazos en 6 años, período 2010-2015 (5 por año). (11) Se debe tener en cuenta que Perú lleva a cabo menos ensayos clínicos que Argentina, lo cual puede explicar al menos un factor por el cual se identificaron menos embarazos reportados en el trabajo citado. En lo informado en la página [clintrial.gov](https://clinicaltrials.gov), Argentina tiene registrados 3569 ensayos clínicos mientras que Perú 1186 para la misma fecha en enero 2023 (12).

Surge del análisis que el 12% de los 57 embarazos ocurrieron en población adolescente, el cual es un grupo de población vulnerable, por lo que se plantea aumentar las herramientas preventivas desde la redacción del consentimiento informado hasta la aplicación del protocolo y atención de los/las participantes en los centros de investigación. Por ejemplo: mejora del texto en los consentimientos informados utilizando un lenguaje más claro para este grupo etario, generar más espacio para las preguntas e intercambio durante el proceso de consentimiento informado, chequeo del acceso al método anticonceptivo, interrogarlo durante todas las visitas y documentarlo adecuadamente en el documento fuente, incorporar a una ginecóloga/o al equipo para posibilidad de consulta, etc.

Asimismo, se deberá tener en cuenta para aplicar mayores medidas de prevención las especialidades de reumatología, neumología e infectología en la que participan mujeres en edad fértil.

En relación al análisis del desenlace, en 20 de los casos de embarazos que no constaba el desenlace, al revisar el nombre del evento informado, se detectó que todos fueron reportados inicialmente como embarazo, no por una patología/ evento relacionada a embarazo, por lo que podría inferirse que fueron embarazos normales.

Se observó que algunas RAMSI reportadas por los patrocinadores correspondían a embarazos normales, en los cuales se seleccionó como criterio de seriedad “otros” o no hay criterio seleccionado. De esto surge que algunos patrocinadores reportaron un embarazo normal como RAMSI, es decir sin reunir un criterio de seriedad de acuerdo a la definición regulatoria de Evento Adverso Serio, que incluye como se establece en la Disposición 6677/10, los siguientes criterios para ser considerado serio el evento: fallecimiento, amenaza la vida, requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización existente, resulta en incapacidad o invalidez persistente o significativa, es una anomalía congénita o defecto de nacimiento o es médicamente significativa según un criterio médico. (3)

Si bien el patrocinador realiza las comunicaciones estipuladas a la autoridad regulatoria, se observa que en un 25% de los embarazos hay información que se obtuvo a partir de la solicitud de ampliación, aclaración, por parte de la autoridad regulatoria. Por otro lado, se obtuvo a través del análisis que había datos de desenlace del embarazo que no constaban. Por lo cual, en respuesta al propósito del estudio de mejorar la protección desde la autoridad regulatoria de las mujeres en edad fértil y que se embarazan durante su participación en un estudio clínico, se plantea la necesidad de ampliar el contenido de la información de las comunicaciones por parte del patrocinador en caso de ocurrencia de embarazo durante el desarrollo de un EC incluyendo el dato de desenlace, aún en embarazos normales, informar estado de madre y bebe.

Se proponen en este trabajo algunos ejemplos de acciones internas en la autoridad regulatoria para la mejora del seguimiento de los embarazos: generar alertas periódicas en la base con el fin de solicitar la información faltante relacionada al desenlace o armar una base de datos separada con el fin de mejorar el control y seguimiento de los embarazos en un EC. Se propone incorporar como requisito, como se mencionó anteriormente, la obligatoriedad de notificar el desenlace del embarazo, aunque éste sea normal, así como las pérdidas del seguimiento o retiro del consentimiento a seguimiento del embarazo. Posiblemente, esto asegure más adherencia de las/los participantes al seguimiento y control de su embarazo.

En el presente trabajo hubo dos casos informados de embarazos de la pareja del participante del estudio. Se plantea una mejora a la norma de BPC 6677/10 (3): la norma establece en la Sección C punto 6.3 “(a) las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de ese riesgo antes de dar su consentimiento para participar en el estudio y de la necesidad de comunicar inmediatamente al investigador si sospecharan estar embarazadas en cualquier momento del estudio”. Se propone incorporar que los participantes hombres en edad fértil también deban ser advertidos de los riesgos y contemplar así también la situación de embarazo de la pareja del participante y sus derechos. Actualmente, ya se materializa con formularios de consentimientos específicos, por medio de los cuales se informa y se da la opción a la pareja del participante si acepta informar y compartir datos personales acerca de su embarazo y el recién nacido.

En relación a la propuesta mencionada más arriba luego de revisar los resultados del trabajo, de la necesidad de ampliar el contenido de la información de las comunicaciones por parte del patrocinador en caso de ocurrencia de embarazo durante el desarrollo de un EC incluyendo el desenlace del embarazo, en la búsqueda bibliográfica se encuentra un trabajo que analiza la recolección de datos en EC en embarazadas con DBT, infección por el VIH e hipertensión. Corresponde a una revisión sistemática reciente que descubrió que estos EC no informaban o informaban sólo parcialmente de muchos datos esenciales de la descendencia, específicamente, el número de nacimientos frecuentemente no era reportado, mientras que las malformaciones congénitas, las pérdidas fetales y las muertes neonatales no se comunicaron con suficiente detalle. Asimismo, menciona que las directrices, normativas para la gestión y publicación de los datos de seguridad de los EC también se refieren a la descendencia y a los posibles efectos de la exposición in útero. Sin embargo, existe incertidumbre sobre qué datos deben recopilarse en los ensayos clínicos y cómo deben comunicarse. (15) (16) Así pues en esta revisión sistemática surge que en estos EC específicos cuya población son mujeres embarazadas también hay datos no informados o informados parcialmente en relación al desenlace del embarazo.

Por otro lado, en la Guía del 2019 de la Agencia Europea de Medicamentos de Buenas Practicas de Farmacovigilancia para poblaciones específicas, embarazadas y en período de lactancia menciona que los datos de seguridad obtenidos en la fase de pre autorización son limitados, debido a las restricciones de los ensayos clínicos en términos de tamaño, tiempo y duración del seguimiento y los criterios de inclusión y exclusión para la selección de participantes. Una vez que un producto se comercializa, si es probable que se utilice durante el embarazo y/o la lactancia, la recopilación de datos para obtener una mejor comprensión de los riesgos asociados a dicho uso es todavía más limitada. Una mejor comprensión de estos riesgos, para identificarlos y caracterizarlos es importante, incluso cuando no se hayan planteado problemas de seguridad en la fase previa a la autorización. Mientras que históricamente, la obtención de datos de mujeres embarazadas sobre el uso de medicamentos y los resultados durante la fase posterior a la autorización ha sido un reto, cada vez es más factible acceder a los datos y generar conocimientos sobre la seguridad en esta población. Una mayor y adecuada recopilación y evaluación de datos en el momento oportuno permitirá que pacientes y prescriptores dispongan de información relevante para tomar decisiones informadas sobre el uso de medicamentos (17)

8. COMENTARIOS FINALES

Se destacan a continuación algunos puntos del análisis:

- Debido a que no hay una única manera requerida de reportar el embarazo, hay duplicación de datos, datos faltantes, volcados en distintos formularios notificados y algunos no volcados en las bases de la cual se extrajeron los datos.
- En un 25% de los embarazos hay información que se obtuvo a partir de la solicitud de ampliación, aclaración, por parte de la autoridad regulatoria.
- En 20 de los casos de embarazos que no constaba el desenlace, al revisar el nombre del evento informado, se detectó que todos fueron reportados inicialmente como embarazo, no por una patología/

evento relacionada a embarazo, por lo que podría inferirse que fueron embarazos normales.

- Se observó que algunas RAMSI reportadas por los patrocinadores correspondían a embarazos normales, en los cuales se seleccionó como criterio de seriedad “otros” o no hay criterio seleccionado.

Se propone continuar tanto la discusión interna en la autoridad regulatoria como con el regulado: patrocinador, investigadores y su equipo para evaluar la incorporación de requisitos específicos para comunicar la ocurrencia de un embarazo en el transcurso de un EC. Si bien los datos obtenidos en el trabajo corresponden a protocolos en que participan mujeres en edad fértil y se embarazan accidentalmente durante el transcurso del estudio, es decir, no son datos generados a partir de un protocolo diseñado específicamente para población de mujeres embarazadas, considero que la mejora en la notificación en forma sistemática del desenlace de los embarazos ocurridos en los EC a la autoridad regulatoria, aunque sea un desenlace normal, conducirá a mejorar la calidad del dato de seguridad en esta población especial dada la limitación en la generación de estos datos específicos a esta población por lo expuesto anteriormente en las Guías de la EMA.(17)

La implementación de este requisito no solo asegurará que la autoridad regulatoria cuente con datos más completos para la toma de decisiones, sino que considero impactará en la protección de la seguridad y derechos de los/las participantes por agregar un punto más de control, a través de un requisito de comunicación más completa.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2015 Jun; 105(2): 140–156.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4737249/>
Fecha de consulta: 30 marzo 2019
2. Enria D, Ambrosio A, Briggiler A, Feuillade M, Crivelli E et al. Vacuna contra la Fiebre Hemorrágica Argentina Candid #1 producida en la Argentina. *Inmunogenicidad y Seguridad. Medicina (Buenos Aires)* 2010; 70 (3): 215-222.
3. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición 6677/10. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2010. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Dispo_6677-10.pdf

Fecha de consulta: 21 julio 2019

4. Navarro-Michel M. Daños causados por la Talidomida: la batalla legal que no cesa. Rev. Bioética y Derecho no.37 Barcelona; may/jun 2016.
<http://dx.doi.org/10.1344/rbd2016.37.16155>
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1886-58872016000200010
Fecha de consulta: 30 marzo 2019
5. Letters to the editor, The Lancet, December 16 1961; 1358
https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2010/05/McBride_WG_1961.pdf
Fecha de consulta: 21 julio 2019
6. Castilla E, Ashton-Prolla P, Barreda-Mejia E, et al. Thalidomide, a current teratogen in south america. Teratology 1996; 54:273–277.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9098920>
Fecha de consulta: 21 julio 2019
7. Zeldis J, Williams B, Thomas S, Elsayed M S.T.E.P.S.: a comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide. Clin Ther 1999 Feb;21(2):319-30.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10211535>
Fecha de consulta: 21 julio 2019
8. Petersen I, McCrea R, Lupattelli A, Nordeng H. Women's perception of risks of adverse fetal pregnancy outcomes: a large-scale multinational survey. BMJ Open. 2015 Jun; 1;5(6): e007390
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26033946>
Fecha de consulta: 30 marzo 2019
9. Brandenburg NA, Bwire R, Freeman J, Houn F, Sheehan P, Zeldis JB Drug Saf. Effectiveness of Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) for Lenalidomide and Thalidomide: Patient Comprehension and Knowledge Retention.2017 Apr;40(4):333-341.
doi: 10.1007/s40264-016-0501-2.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-016-0501-2>
Fecha de consulta: 30 marzo 2019
10. Takagi T, van Bennekom C, Amann S, Hattori C et al. Yakugaku Zasshi. Risk Management of Teratogenic Drugs ~The Current States of Practice in Europe, US and Japan..2015; 135(10):1161-8.
doi: 10.1248/yakushi.15-00118. Epub 2015 Aug 3. Japanese.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26234426>
Fecha de consulta: 30 marzo 2019
11. Palomino Flores C, Mamani- Mamani E., Hermoza-Moquillaza RV, Parillo-Flores J. Embarazos y sus resultados en las participantes de ensayos clínicos de fase III y IV en el Perú
RevMedHered vol.31 no.1 Lima ene./mar. 2020
<http://dx.doi.org/10.20453/rmh.v31i1.3722>
Fecha de consulta: 31 agosto 2022
12. <https://clinicaltrials.gov/ct2/search/map>
<https://clinicaltrials.gov/ct2/search/map/click?map.x=405&map.y=555&mapw=1325>
Fecha de consulta :22 enero 2023

13. Papayannis C, Traversi L, Simula S, Murias MA, González ML, Pallavicini V. Escenario actual de la investigación clínica farmacológica en ANMAT Ensayos Clínicos, Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (DERM), Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)- Presentación Poster 1er Congreso Nacional de Ciencia Reguladora 10 y 11 septiembre 2019
https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat_escenario_de_la_investigacion_clinica_-_cristina_papayannis.pdf
Fecha de consulta: 25 marzo 2023
14. Laura Traversi, María Alejandra Murias, María Laura Gonzalez, Cristina Papayannis, Claudia Carolina Delgado, María Gabriela Spelta, Inés Sammartino, Fanny Kataife, Nelida Agustina Bisio. Enfoque regulatorio y análisis de la evaluación de estudios de farmacología clínica por parte de la administración nacional de medicamentos, alimentos y tecnología médica, durante el período de la pandemia de covid-19. Revista Científica ANMAT. Año 5 (vol. 2), 2021
https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/articulo_enfoque_regulatorio_-_anmat- aprobado para publicar 25-11-21 - revista_cientifica_anmat.pdf
Fecha de consulta: 29 enero 2023
15. Sportiello L, Capuano A. It is the time to change the paradigms of pregnant and breastfeeding women in clinical research- Front Pharmacol. 2023 Feb 23; 14:1113557. doi: 10.3389/fphar.2023.1113557. PMID: 36909199; PMCID: PMC9996249.
Fecha de consulta: 27 junio 2023
16. Aurich B, Martin-Montoya T, Zhang D, Jacqz-Aigrain E. Reporting of offspring data in diabetes, HIV infection and hypertension trials during pregnancy: a systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2020 Mar;105(2):215-221. doi: 10.1136/archdischild-2019-316982. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31597728.
Fecha de consulta: 2 julio 2023
17. European Medicines Agency (EMA) (2019). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - product- or Population-Specific Considerations III: Pregnant and breastfeeding women. European: European Medicines Agency.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-pharmacovigilance-practices-product-population-specific-considerations-iii_en.pdf
Fecha de consulta: 2 julio 2023

10. Anexo: tablas y gráficos

Tabla 1

Tipo de comunicación	Cantidad	Porcentaje	IC95%
RAMSI	101	67%	59-74
Informes periódicos	41	27%	20-34
Informes Finales	4	3%	0.1-5
Desvíos	3	2%	-0.2-4
Comunicaciones a DERM	2	1%	-0.5-3

Tipo de comunicación a través de la cual se recibieron las comunicaciones de embarazo ocurridas durante los ensayos clínicos- Período julio 2012-junio 2019 - N:151- Fte: Base ANMAT

Tabla 2

Fase	Cantidad	Porcentaje	IC95%
Fase III	43	75 %	64-87
Extensión	6	11%	3-19
Fase II	4	7%	0.4-14
Fase II/III	2	3,5%	-1-8
No consta	2	3.5%	-1-8

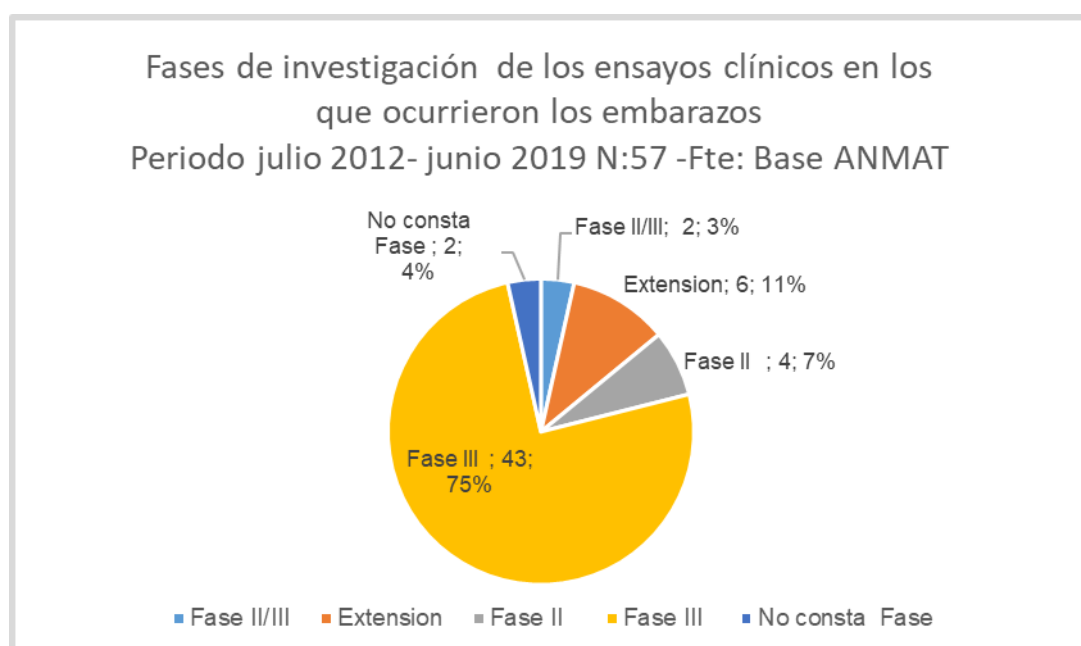
Fases de investigación de los ensayos clínicos en la que ocurrieron los embarazos - Período julio 2012-junio 2019 - N:57 - Fte: Base ANMAT

Tabla 3

Área Terapéutica	Cantidad	Porcentaje	IC95%
Reumatología	24	42 %	29-55
Neumonología	12	21 %	11-32
Infectología	6	10 %	3-19
Neurología	5	9 %	1-16
Metabolismo pediátrico	3	5 %	-0.5-11
Psiquiatría	2	3 %	-1.3-8
Dermatología	1	2 %	-1.7-5
Endocrinología	1	2 %	-1.7-5
Endocrinología pediátrica	1	2 %	-1.7-5
Cardiología	1	2 %	-1.7-5
No consta	1	2 %	-1.7-5

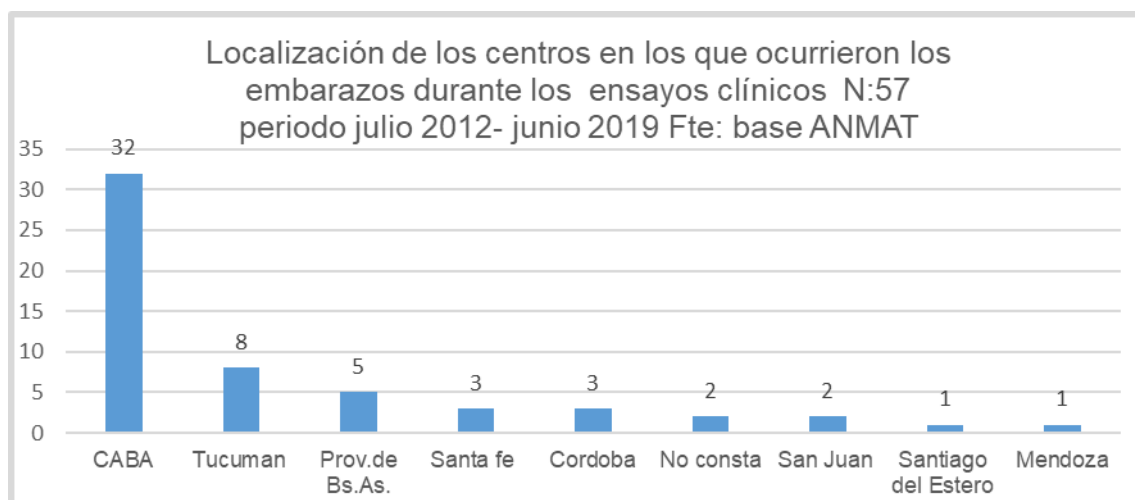
Cantidad de embarazos ocurridas en ensayos clínicos por área terapéutica
Período julio 2012- junio 2019 - N:57 - Fte: Base ANMAT

Gráfico 1



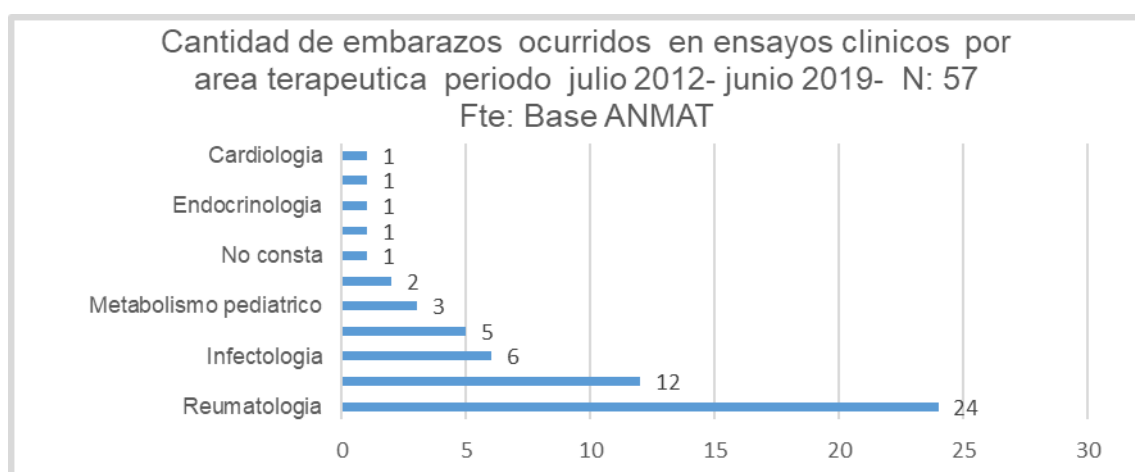
Fases de investigación de los ensayos clínicos en la que ocurrieron los embarazos - Período julio 2012- junio 2019 - N:57 - Fte: Base ANMAT

Gráfico 2



Localización de los centros de investigación en los cuales ocurrieron embarazos durante los ensayos clínicos- Período julio 2012- junio 2019 - N:57 - Fte: Base ANMAT

Gráfico 3



Cantidad de embarazos ocurridas en ensayos clínicos por área terapéutica Período julio 2012 – junio 2019 - N:57 - Fte: Base ANMAT