

Efectos adversos serios en los ensayos clínicos. ¿Qué son y cómo se reportan?

E. CORRAL DE LA FUENTE, A. BARQUÍN GARCÍA, C. SAAVEDRA SERRANO, P. GAJATE BORAU

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

RESUMEN

Informar correctamente de los eventos adversos (EA) es fundamental para mejorar la seguridad del paciente, objetivo cada vez más relevante en los ensayos clínicos (EC).

Con esta finalidad, en los últimos años se han desarrollado diferentes sistemas de terminología que facilitan una recogida más homogénea de los diferentes EA, mejorando su registro y posterior análisis, de los que los más conocidos son los sistemas CTCAE y MedDRA. Además, se ha estandarizado la forma de presentar esta información en las publicaciones científicas a través de la declaración de CONSORT.

Los investigadores y los promotores de los EC deben estar familiarizados con estos sistemas y comunicar en la mayor brevedad posible aquellos eventos considerados como serios porque pongan en riesgo la vida del paciente a los promotores de los estudios.

PALABRAS CLAVE: Ensayo clínico. Evento adverso. Evento adverso serio. Seguridad.

INTRODUCCIÓN

La seguridad del paciente es fundamental en el desarrollo de EC; se ha convertido en la máxima prioridad en la investigación clínica. De hecho, la toxicidad y la recogida de EA mantienen su importancia en todas las fases de desarrollo de un fármaco, incluso tras su comercialización.

En los EC de fase temprana la seguridad del paciente adquiere una especial relevancia, puesto que la aparición de determinados EA va a ser crucial a la hora de continuar con el estudio y recomendar una dosis máxima tolerada con la que pasar a la siguiente fase.

Finalmente, la evaluación del fármaco en fases más tardías con poblaciones más numerosas va a permitir

ABSTRACT

The correct reporting of adverse events (AE) is crucial to improve safety, increasingly becoming a key endpoint in clinical trials.

As a result, over the last few years different classification / terminology systems have been developed, such as the well-known CTCAE and MedDRA classifications. These systems make the reporting of AE much more straightforward and homogeneous, improving registration and analysis of data. Furthermore, the way in which this information is reported in scientific publications has been standardized by The CONSORT declaration.

Investigators and sponsors of clinical trials must be acquainted with these systems and be able to communicate, as soon as possible, those serious adverse events which may be life-threatening.

KEY WORDS: *Clinical trial. Adverse event. Serious adverse event. Safety reporting.*

establecer una serie de recomendaciones en el manejo de estos fármacos de cara a prevenir o disminuir la intensidad de las reacciones adversas (RA). En ocasiones, pueden existir incluso contraindicaciones de un tratamiento en subpoblaciones de pacientes si su administración implica un riesgo superior al beneficio clínico que pudiera obtenerse.

Es importante que en nuestra práctica diaria conozcamos los EA atribuibles a los fármacos que utilizamos. Apoyándonos en los datos de los EC podemos seleccionar el tratamiento más adecuado para cada uno de nuestros pacientes. Es necesario estar familiarizados con los perfiles de toxicidad de los tratamientos de cara a predecir, prevenir y manejar adecuadamente estas toxicidades.

En ocasiones, identificar los EA y establecer una relación de causalidad con el fármaco del estudio supone un ejercicio de gran complejidad y no siempre se recopila esta información de forma correcta (1,2). Aunque en toda investigación clínica la prioridad es la seguridad del paciente, esta información puede quedar desplazada a un segundo plano por los resultados de eficacia de los tratamientos en investigación (3). En los últimos años, numerosas publicaciones alertan a los investigadores sobre la necesidad de mejorar la calidad de la publicación de EA en EC (4).

La declaración de CONSORT, destinada inicialmente a mejorar la calidad de los EC en cuanto a eficacia, desarrolló más tarde 10 recomendaciones acerca de cómo informar los EA en las investigaciones clínicas (5). Además, han establecido sistemas para nombrar y graduar los EA de forma objetiva, como el sistema CTCAE, cuyas últimas versiones equiparan el léxico al del sistema MedDRA (6,7).

Por todo ello, es imprescindible unificar criterios y definiciones para obtener resultados más claros, completos y objetivos de cara a facilitar la interpretación de la información. Esto se traducirá en una toma de decisiones terapéuticas más acertada, ofreciendo a los pacientes una medicina más precisa.

DEFINICIONES

La FDA publicó en septiembre de 2010, mediante el registro federal, una normativa y posteriormente una guía destinada a investigadores, monitores de estudio e industria farmacéutica sobre cómo declarar las RA serias o inesperadas, no solo en los estudios sobre nuevas drogas, sino también en estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad. Asimismo, en este manuscrito se establecen una serie de definiciones de los distintos términos relacionados con la seguridad (8,9) (Fig. 1).



Fig. 1. Diagrama que relaciona EA, sospecha de RA y RA en función de la causalidad.

EVENTO ADVERSO O EFECTO ADVERSO (EA)

La FDA define como EA a cualquier acontecimiento o experiencia médica inesperados asociados al empleo de un fármaco que se encuentra en desarrollo, independientemente de presentar una relación causal con el tratamiento.

Por lo tanto, un EA puede ser cualquier signo (incluyendo un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma o enfermedad no deseado y negativo, que se asocia temporalmente con el uso de un medicamento, sin que ello implique causalidad. Puede aparecer con el uso del fármaco fuera de indicación, en combinación con otros tratamientos, diferentes modos de administración, distintas formulaciones, dosis e incluso sobredosis del fármaco.

REACCIÓN ADVERSA (RA)

Se denomina RA a todo EA causado por el fármaco en desarrollo, independiente de la dosis. Existe evidencia suficiente para establecer una relación de causalidad.

SOSPECHA DE RA

Se trata de todo EA probablemente causado por el fármaco sometido a investigación. No obstante, se requiere mayor evidencia para confirmar esta relación causal. Por ejemplo, la aparición de eventos que deberían ser poco frecuentes en la población de estudio y que aparecen con mayor frecuencia de la esperada o eventos que están relacionados con la exposición a fármacos (síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, anafilaxia, etc.).

El promotor del estudio deberá recopilar información clínica, y sopesar la posibilidad de que el evento este causado por el fármaco a estudio.

EVENTO ADVERSO SERIO (SAE)

Un EA o una sospecha de RA se considera seria si cumple alguna de las siguientes condiciones:

- Implica el fallecimiento del paciente.
- Supone una amenaza para su vida a corto plazo.
- Requiere hospitalización o prolonga la estancia hospitalaria.
- Da lugar a una situación de incapacidad para el desempeño de funciones que realizaba previamente.
- Supone el desarrollo de anomalías congénitas debidas a la exposición al fármaco en el momento de la concepción o durante el embarazo.

También se incluye en la definición de SAE todo evento que ponga en riesgo la vida de la paciente y que precise de una intervención médica o quirúrgica urgente para evitar su fallecimiento.

Hay que diferenciar SAE de EA severo, ya que este último hace referencia a la intensidad del evento y se expresa mediante un sistema de graduación, generalmente del 1 al 5, en el que el grado 1 es asintomático o de síntomas leves y el grado 5, muerte. Prácticamente todos los eventos pueden graduarse en función de la severidad en estos cinco grados.

La identificación y el reporte de SAE son de gran importancia para la seguridad del paciente y deben ser notificados por el investigador al promotor del estudio en un plazo menor a 24 horas desde su conocimiento.

Se distinguen tres tipos de SAE:

1. *Categoría A.* EA raro fuertemente relacionado con el fármaco a estudio. Por ejemplo, la aparición de angioedema.
2. *Categoría B.* Aquellos EA que no son comunes en la población de estudio y que no se relacionan con la exposición al fármaco. Por ejemplo, un infarto en una mujer joven sin riesgo cardiovascular.
3. *Categoría C.* Aquellos EA que aparecen frecuentemente en la población de estudio y que, por tanto, para establecer una relación con el fármaco deberá determinarse si la frecuencia de aparición de estos EA es mayor en la población tratada con el fármaco experimental. Por ejemplo, un infarto en un varón mayor de 65 años.

Un SAE aislado de categoría C no es suficiente para establecer una posible causalidad con el fármaco a estudio. Sin embargo, un solo SAE de categoría A o B puede ser suficiente para catalogar un SAE como sospecha de RA.

SAE SECUNDARIOS

En general, aquellos EA secundarios a otros deben identificarse a través de su evento inicial siempre y cuando esté clara esa relación, a excepción de los SAE secundarios, que deben informarse como SAE independiente.

SAE PERSISTENTE/RECURRENTE

Se trata de aquellos EA que continúan durante los periodos de evaluación del sujeto durante el estudio. Estos eventos deben informarse en una sola ocasión, cuando aparecen, junto con su graduación inicial. Si el EA aumenta su intensidad y pasa a ser un SAE, deberá notificarse en la mayor brevedad posible al promotor del estudio. Difiere de SAE recurrente, ya que este último llega a resolverse durante distintos periodos de la evaluación, pero reaparece posteriormente.

EA O SOSPECHA DE RA INESPERADA

Se considera EA o sospecha de RA inesperada a todo acontecimiento en probable relación con el fármaco

que no se encuentra recogido como EA en el protocolo o manual del investigador, o cuya gravedad no es la que cabría esperarse. Por ejemplo, podría esperarse que un fármaco causara hipertransaminasemia leve, pero un fallo hepático fulminante sería una sospecha de RA inesperado.

EVENTOS DE ESPECIAL INTERÉS

Son aquellos EA que el promotor del estudio desea monitorizar cuidadosamente. Puede tratarse de EA o SAE, así como EA leves que potencialmente pueden llegar a ser graves. Deben estar recogidos detalladamente en el protocolo del EC, y el promotor del estudio debe establecer cómo y cuándo tienen que ser reportados.

CÓMO REPORTAR LOS SAE EN LOS EC

Algunos investigadores y editores constituyeron la declaración Consort (Consolidated Standards of Reporting Trials, en su sigla en inglés, Normas Consolidadas para las Publicaciones de Ensayos Clínicos) para ayudar a los autores a mejorar la publicación de ensayos, con resultados más claros, completos y transparentes. Desarrollaron una lista de comprobación con 25 ítems y un diagrama de flujo, que deberían constar en la publicación de todo EC (4).

Desde su aparición en 1996, se han realizado diversas revisiones. Inicialmente, esta declaración estaba destinada a mejorar la calidad de los EC en cuanto a eficacia, más que a seguridad, por lo que solo había un ítem sobre cómo informar los EA en la publicación de 2001 (5).

En una revisión llevada a cabo por Ioannidis y cols., con un total de 192 EC, se llegó a la conclusión de que tan solo el 39% de los EA y el 29% de las toxicidades de laboratorio eran informados de manera correcta, de acuerdo al grado de severidad que presentaban (4).

Por ello, en respuesta a la falta de consenso, así como al inadecuado y deficiente abordaje de los EA en los EC, el grupo realizó una extensión de 10 recomendaciones sobre el consenso inicial acerca de la seguridad del paciente (5) (Tabla I).

A pesar de estas recomendaciones, distintos estudios han observado una heterogeneidad y cierta selectividad a la hora de reportar los EA en los EC, lo que puede complicar la interpretación de los datos de toxicidad por parte de los médicos (1).

TERMINOLOGÍA COMÚN Y GRADUACIÓN DE LOS EA Y SAE

Sistema MedDRA

Cuando un investigador informa sobre la aparición de un determinado SAE, otra persona o a veces una máquina codifica ese SAE de acuerdo a un dicciona-

TABLA I
RECOMENDACIONES REVISADAS PARA MEJORAR LA CALIDAD DE LOS ENSAYOS (CONSORT)

<i>Sección / tema</i>	<i>N.º de ítem</i>	<i>N.º de ítem de la lista de comprobación</i>
Título y resumen	1	Si en el estudio se recogen los riesgos y beneficios, debería estar reflejado en el título o resumen del artículo, sobre todo si la seguridad era uno de los principales objetivos del EC
Introducción	2	Si el EC está dirigido a determinar los riesgos y beneficios, debería estar indicado con claridad en la introducción
Participantes	3	
Intervenciones	4	
Objetivos	5	Enumerar y definir los distintos EA, graduándolos y especificando aquellos esperados de los EA inesperados
Resultados	6	En el caso de que se mencionen EA, deberá explicarse brevemente por qué se omite esta información. Tiene que indicarse qué métodos (estandarizados o no) se han empleado para graduar los EA
Tamaño muestral	7	
Generación de la secuencia	8	
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Clarificar el modo de recogida del evento, el tiempo de duración, su seguimiento, métodos empleados, etc.
Implementación	10	Descripción de cómo se planea la recogida y el análisis de los riesgos/daños del estudio
Enmascaramiento	11	
Estadística	12	
Flujo de participantes	13	Describir los retrasos de tratamiento en los pacientes de cada brazo de tratamiento del EC debido a EA
Reclutamiento	14	Proporcionar los denominadores (número de participantes) para el análisis de los daños
Datos basales	15	
Números analizados	16	Presentar el riesgo absoluto por brazo y por tipo de EA, grado y severidad. Recogida de los EA recurrentes empleando variables continuas y las escalas pertinentes
Resultados y estimación	17	
Análisis secundarios	18	Describir todo subgrupo analizado y análisis exploratorio de seguridad realizado en el EC
Daños (perjuicios)	19	
Interpretación	20	Establecer discusión entre los posibles riesgos-beneficios del tratamiento evaluado
Generalizar	21	Enfatizar en las limitaciones del EC cómo puede extrapolarse a la población (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo
Evidencia previa	22	Compararlo con lo previamente descrito en la literatura

rio disponible. El más empleado es el MedDRA (del inglés *Medical Dictionary for Regulatory Activities*), que constituye una terminología médica estandarizada, rica y altamente específica, desarrollada por el Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH), con la finalidad de normalizar la terminología médica internacional para comunicaciones de registro sanitario.

Antes del desarrollo del MedDRA no había una terminología médica aceptada internacionalmente. La mayoría de las organizaciones que procesan datos de

registro sanitario utilizaba una de las terminologías internacionales de RA de medicamentos en combinación con la terminología de morbilidad. Las terminologías establecidas carecían de términos específicos en el nivel de entrada de datos, daban opciones limitadas para la recuperación de los datos y no denominaban los síndromes con eficacia.

El sistema MedDRA dispone de más de 72 000 términos, que se actualizan cada dos años. Los términos se clasifican en 5 grupos siguiendo una jerarquía que facilita la recuperación rápida de datos y su presentación clara (10-12) (Fig. 2).

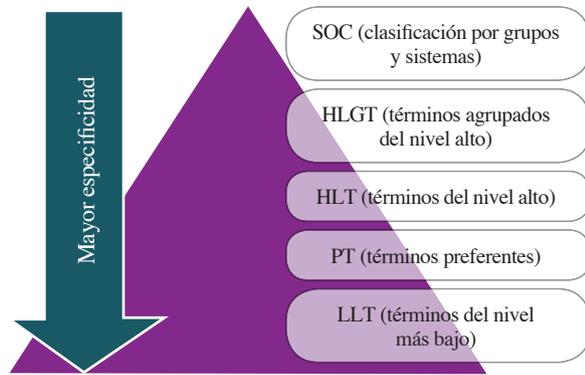


Fig. 2. Jerarquía estructural de la Terminología MedDRA.

Sistema CTCAE

El Instituto Nacional del Cáncer (NCI) desarrolló los criterios de toxicidad comunes (CTC) en 1982 con el objetivo de proporcionar una terminología estándar para los informes de EA observados en EC sobre el cáncer.

Posteriormente, con la idea de mejorar la nomenclatura de EA no estandarizada hasta el momento, con definiciones uniformes y grados en función de la gravedad, se desarrolló en 2003 el sistema CTCAE v3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Criterios Comunes de Terminología para EA). Se llevó a cabo una revisión, con la CTCAE v4.0 en 2009, con intención de homogeneizar todos los términos con el MedDRA (13). La última versión (CTCAE v5.0) fue publicada en 2018.

Su utilización ha sido fundamental para conocer los perfiles de toxicidad de las distintas terapias antineoplásicas.

Aunque inicialmente se utilizó en las investigaciones clínicas oncológicas, ha ido incorporándose a posteriori en la práctica clínica habitual. Es una herramienta importante para la toma de decisiones (reducción de dosis, suspensión de tratamientos, etc).

El CTCAE es un sistema descriptivo para la enumeración de los EA. En este sistema, los EA se agrupan en 28 categorías definidas en función de su fisiopatogenia, de la anatomía o de ambas. Además, gradúa los EA en función de la intensidad en la que se presenten (6,7).

La mayoría de los EA pueden clasificarse en función de la intensidad en grados del 1 al 5, aunque algunos EA pueden presentar menores graduaciones (Tabla II).

Suelen emplearse tablas que recogen la frecuencia de los EA. Estas tablas tienen limitaciones, ya que solo informan del grado o intensidad del EA y de su frecuencia de aparición. Información relevante, como cuándo aparecen y la duración de estos EA, no se reporta (3).

Para determinar si se recogía adecuadamente los EA de acuerdo al sistema CTCAE v3.0 en cuanto a nomenclatura y graduación, se revisaron 104 artículos de EC

TABLA II

ESCALA DE GRADUACIÓN DE INTENSIDAD DE LOS EA NO ESPECÍFICAMENTE RECOGIDOS EN CTCAE V4.0

Grado	Intensidad
1	Síntomas leves o asintomático. No requiere intervención médica
2	Síntomas moderados. Requiere mínima intervención local o no invasiva
3	Síntomas severos, pero que no amenazan la vida de manera inmediata. Requieren hospitalización, situación que impide el desempeño de las actividades diarias
4	Evento amenazante para la vida. Requiere una intervención urgente
5	Muerte relacionada con el EA

de fase III de tumores sólidos, publicados en revistas de alto impacto como *Journal of Clinical Oncology* y *Lancet Oncology* (hasta el 77% de los artículos incluidos en el análisis). Se evaluaban 4 elementos que se puntuaban según una escala del 0 al 10, como el uso del léxico adecuado según el sistema CTCAE o la graduación de la intensidad de modo correcto.

Se observó que la mayoría de estos estudios se limitaban a reportar la toxicidad como SAE (30%) y/o EA frecuentes (64%). Además, en numerosas ocasiones se hacía un uso incorrecto de términos que no correspondían con el léxico del sistema CTCAE.

Con frecuencia se reportaban de forma incorrecta EA tan frecuentes como anemia, trombopenia o neutropenia, ya que no se utilizaban sus correspondientes términos CTCAE (hemoglobina, plaquetas o neutrófilos, respectivamente). También se describían errores en la graduación (neutropenia febril, graduada como G1 o G2 en el 38% de los estudios, cuando el grado mínimo es 3, o alopecia, graduada hasta en el 25% de los estudios como grado 3, cuando el máximo es 2) (7).

Sistema PRO (patient-reported-outcome)-CTCAE

Los sistemas CTCAE y MedDRA dividen por lo general a los EA en tres categorías, entre las que se encuentran los EA relacionados con datos de laboratorio, aquellos que se relacionan con medidas u observaciones y los EA que tiene que ver con síntomas.

El investigador clínico a través del sistema CTCAE puede no detectar algunos EA que son relevantes para el paciente, especialmente aquellos EA sintomáticos, por lo que tiende a infravalorarse su severidad (13-15).

Por este motivo, el NCI elaboró el sistema PRO-CTCAE, centrado en el propio paciente, para informar

de los EA sintomáticos derivados de la administración de quimioterapia, terapias dirigidas o radioterapia. Está constituido por un total 78 EA sintomáticos. Cada PRO-CTCAE se acompaña de una a tres preguntas (frecuencia, severidad e interferencia con las actividades de la vida diaria) que completan la descripción del evento (16).

Aunque este sistema no exime al investigador de la responsabilidad de reportar los EA sintomáticos, ayuda a mejorar su calidad al disponer de la experiencia subjetiva del paciente.

¿QUIÉN REPORTA EL SAE?

El investigador debe comunicar inmediatamente al promotor todos los SAE, salvo cuando se trate de los señalados en el protocolo o en el manual del investigador como acontecimientos que no requieran comunicación inmediata, y es el monitor el que debe garantizar que esos SAE se transmiten de forma adecuada, dentro de los plazos contemplados. Por último, el promotor tiene la obligación de evaluar de forma continuada la seguridad de los medicamentos en investigación, utilizando toda la información a su alcance y comunicando lo antes posible cualquier información importante que afecte a la seguridad del paciente (8).

TIEMPO: DESDE CUÁNDO Y HASTA CUÁNDO

Según la guía de la FDA publicada en 2012, destinada a los investigadores que participan en el desarrollo de nuevos fármacos, una RA sospechosa debe reportarse en un tiempo inferior a 15 días de calendario, mientras que un SAE debe informarse en menos de 7 días (8). No obstante, en la mayor parte de los EC los investigadores deben informar a los promotores del estudio de la aparición de un SAE en menos de 24 horas, así como de aquellos eventos de especial interés y los que tienen que ver con el embarazo.

CAUSALIDAD DE LOS AE/SAES

La clínica del paciente oncológico, así como las complicaciones asociadas a la enfermedad, pueden ser muy variadas, por lo que, en ocasiones, los síntomas que presentan pueden ser confundidos con EA asociados al tratamiento. La complejidad de estos pacientes hace que en ocasiones sea difícil asociar la aparición de un EA a un fármaco o a una condición previa de forma exclusiva.

Para definir una RA como tal, debe tenerse en cuenta la relación temporal: la exposición al fármaco, el desarrollo y el curso del evento (con especial interés el efecto que pudo tener la reducción de dosis/interrupción del tratamiento), las toxicidades de clase ya conocidas,

el uso concurrente de otros fármacos o las comorbilidades del paciente que pueden predisponer a la aparición de determinados eventos.

La FDA especifica que es el promotor de la investigación el responsable de evaluar la relación de causalidad entre un evento y el fármaco a estudio al tener acceso a múltiples estudios y estar más familiarizado con el fármaco, su mecanismo de acción y efectos de clase.

Por este motivo, si el investigador identifica un EA como posiblemente relacionado con un fármaco, pero el monitor no encuentra evidencia de causalidad, de ese evento no debería darse información (8,9).

CONCLUSIONES

1. Informar correctamente de los EA es fundamental para mejorar la seguridad, especialmente de aquellos considerados serios, ya que pueden poner en riesgo la vida de los pacientes, que pueden precisar de una intervención médica o quirúrgica urgente para evitar su fallecimiento.
2. Establecer una relación de causalidad con el fármaco del estudio supone un ejercicio de gran complejidad y no siempre se recopila esta información de forma correcta.
3. Se han desarrollado sistemas con la finalidad de estandarizar la recogida de EA en los EC, como el sistema CTCAE y MedDRA, los cuales deben conocer y utilizar los investigadores y promotores de EC.
4. Los investigadores deben notificar al promotor, con la mayor brevedad posible –generalmente en un plazo menor de 24 horas–, todo EA que sea de especial interés o sea considerado serio.

CORRESPONDENCIA:
Pablo Gajate Borau
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Ctra. Colmenar, km 9100
28034 Madrid
e-mail: pgajateborau@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Sivendran S, Latif A, McBride RB, et al. Adverse Event Reporting in Cancer Clinical Trial Publications. *J Clin Oncol* 2014;32(2):83-9.
2. Lineberry N, Berlin JA, Mansi B, et al. Recommendations to improve adverse event reporting in clinical trial publications: a joint pharmaceutical industry/journal editor perspective. *BMJ* 2016;5078.
3. Sartor O. Adverse Event Reporting in Clinical Trials: Time to Include Duration as Well as Severity. *Oncologist*. AlphaMed Press 2018;23(1):1.

4. Ioannidis JPA, Lau J. Completeness of Safety Reporting in Randomized Trials. *JAMA* 2001;285(4):437.
5. Ioannidis JPA, Evans SJW, Gøtzsche PC, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004;141(10):781-8.
6. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Toxicity Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE). 2009.
7. Zhang S, Chen Q, Wang Q. The use of and adherence to CTCAE v3.0 in cancer clinical trial publications. *Oncotarget* 2016;7(40):65577-88.
8. Guidance for Industry and Investigators. Safety reporting requirements for INDs and BA/BE studies. U.S Department of health and human Services. Food and Drug Administration. 2012.
9. Wittes J, Crowe B, Chuang-Stein C, et al. The FDA's Final Rule on Expedited Safety Reporting: Statistical Considerations. *Stat Biopharm Res* 2015;7(3):174-90.
10. Chang L-C, Mahmood R, Qureshi S, et al. Patterns of use and impact of standardised MedDRA query analyses on the safety evaluation and review of new drug and biologics license applications. Virgili G, editor. *PLoS One* 2017;12(6):e0178104.
11. Schroll JB, Maund E, Gøtzsche PC. Challenges in coding adverse events in clinical trials: a systematic review. *PLoS One. Public Library of Science* 2012;7(7):e41174.
12. Guía introductoria para la Versión 16.0 de MedDRA. MSSO-DI-6003-16.0.0. 2013.
13. Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, et al. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *JAMA Oncol* 2015;1(8):1051.
14. Basch E, Jia X, Heller G, et al. Adverse Symptom Event Reporting by Patients vs Clinicians: Relationships with Clinical Outcomes. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2009;101(23):1624-32.
15. Ganz PA, Gotay CC. Use of Patient-Reported Outcomes in Phase III Cancer Treatment Trials: Lessons Learned and Future Directions. *J Clin Oncol* 2007;25(32):5063-9.
16. Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. Patient-Reported Outcomes and the Evolution of Adverse Event Reporting in Oncology. *J Clin Oncol* 2007;25(32):5121-7.
17. Report of the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Working Group VI, Management of Safety Information from Clinical Trials. Report of CIOMS Working Group VI. 2005.
18. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, et al. Development of the national Cancer Institute's Patient-reported outcomes Version of the Common terminology Criteria for adverse events (Pro-Ct-Cae) adverse event reporting in oncology. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2014;106(9):244.