

RESPUESTA DE LOS AUTORES

En primer lugar queremos agradecer el interés de los responsables de la compañía AMGEN por nuestro artículo y gustosamente procederemos a dar respuesta a los principales comentarios de los firmantes de la carta.

Comentario 1.

El Autor menciona que no existen "datos comparativos directos de eficacia en prevención de fracturas entre denosumab y bisfosfonatos". Es importante considerar que las guías de la EMA sobre la evaluación de los fármacos para el tratamiento de la osteoporosis primaria, elaboradas por el Comité Europeo de Medicamentos de Uso Humano (o CHMP, del inglés European Committee for Medicinal Products for Human Use) establecen que el comparador debe ser placebo siempre que sea posible ("In principle, placebo-controlled trials should be performed whenever possible").

No obstante, para poder disponer de datos comparativos Amgen realizó dos estudios para comparar el efecto de denosumab sobre la densidad mineral ósea (DMO) respecto a alendronato, En ambos estudios se observó que denosumab logró incrementos en la densidad mineral ósea de manera rápida y progresiva, siendo estos incrementos superiores con significación estadística a los observados con alendronato, tanto en pacientes no tratadas previamente, estudio DECIDE, como en las que ya habían sido tratadas con alendronato, estudio STAND independientemente del tiempo previo de tratamiento.

Respuesta:

Efectivamente la EMA requiere que los nuevos medicamentos para la osteoporosis se comparen frente a placebo para obtener su aprobación. Esto se debe a que no existe un estándar de referencia, ya que la eficacia clínica de los medicamentos actualmente utilizados en esta indicación es cuestionable. Ello no es incompatible con que también se realice una comparación entre denosumab y bisfosfonatos. Desde un punto de vista farmacológico, el denosumab inhibe el recambio óseo de manera similar a los bisfosfonatos y es razonable pensar que podrían tener un perfil de eficacia y seguridad similar o, al menos, que presenten algunos efectos comunes. En otros casos de fármacos de eficacia limitada como son los utilizados en el dolor neuropático, por ejemplo, se sigue la recomendación de comparar los nuevos medicamentos frente a placebo, pero hay ensayos que también incluyen un tercer brazo con amitriptilina como comparador activo. Creemos que, desde un punto de vista científico, lo ideal hubiera sido una comparación entre denosumab, placebo y bisfosfonatos.

Respecto a las evidencias sobre los efectos del denosumab en la densidad mineral ósea (DMO), nosotros no consideramos estos datos al ser de dudosa eficacia clínica. No hay duda de que una densidad ósea baja incrementa el riesgo de fracturas. Sin embargo, la densidad ósea determinada por densitometría tiene un valor predictivo positivo (VPP) muy bajo, de modo que esta prueba diagnóstica no está avalada por ninguna Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del mundo. Según la Agencia Sueca de Tecnología Sanitarias (*BMJ 1996;312:1254-9*), el VPP de fractura de cadera en pacientes con 60 años y con riesgo 4 veces mayor a la media es del 9% a 10 años. Esto significa que el 91% de los pacientes con diagnóstico de osteoporosis considerados como de alto riesgo **NO** va a sufrir una fractura de cadera en los siguientes 10 años. De forma análoga, las pacientes de 60 años con

riesgo doble que la media presentan un VPP del 1%, es decir, el 99% de las pacientes con diagnóstico de osteoporosis NO va a sufrir una fractura de cadera en los siguientes 10 años.

Por otro lado, el incremento de DMO obtenido a través de tratamientos farmacológicos no se correlaciona con una menor incidencia de fracturas. Un ejemplo de ello es el ensayo FLEX¹. Partiendo de pacientes que habían recibido alendronato durante 5 años, se formaron dos grupos en estudio tras aleatorizar a seguir otros 5 años con el fármaco o a recibir placebo durante esos 5 años. El resultado fue que a pesar de que el grupo en tratamiento con alendronato tenía mejores datos de DMO, no hubo diferencias en la incidencia de fracturas entre el fármaco y placebo a pesar de que la incidencia total de fracturas fue muy alta (cercana al 20%). Ello cuestiona la utilidad de la DMO como variable predictora del riesgo de fracturas². La DMO es una prueba que no se utiliza en la práctica habitual en el SNS ni en otros sistemas de salud. Por ejemplo, la calculadora "FRAX fracture risk calculator desarrollada por la Universidad de Sheffield no requiere el dato de DMO para calcular el riesgo de fractura³. Hay datos que demuestran que los algoritmos que predicen el riesgo de fractura que no incluyen la DMO entre sus variables obtienen resultados similares a aquellos que incluyen el valor de la DMO⁴.

Por todo lo expuesto anteriormente, la utilidad de la DMO en la predicción del riesgo de fractura es más que dudosa.

Comentario 2.

Otro aspecto mencionado en el artículo es la definición de la variable principal donde el autor afirma que la relevancia clínica de las fracturas morfométricas es cuestionable por lo que la variable principal del estudio debería ser la incidencia de fractura de cadera. Como se ha mencionado anteriormente este estudio se ha diseñado de acuerdo con las guías de evaluación de fármacos para el tratamiento de la osteoporosis del CHMP en la que se menciona que "The applicant will be requested to demonstrate the effect of the investigated medicinal product on both spinal and nonspinal fractures. For non-spinal fractures, either femoral (hip) or major non-vertebral (pelvis, distal femur, proximal tibia, ribs, proximal humerus, forearm, and hip) fractures should be assessed". En este sentido la variable principal del estudio FREEDOM fue evaluar las nuevas fracturas vertebrales y como secundarias las fracturas no vertebrales y de cadera y, tal y como resume la propia Agencia Regulatoria (FDA) "la reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales a los 36 meses (variable principal de eficacia del estudio) del 68% (RR: 0,32; CI 95%: 0,26-041; p < 0,0001) es clínicamente relevante".

Efectivamente la EMA requiere que se demuestre la eficacia en fracturas vertebrales y no vertebrales. Las fracturas de cadera son las más relevantes desde un punto de impacto en la salud. El denosumab no ha demostrado eficacia en la reducción de fracturas de cadera como variable principal del estudio. En el ensayo FREEDOM, se registraron como variable secundaria y los resultados del fármaco respecto a placebo fueron poco convincentes.

Respuesta:

Por lo que respecta a las fracturas vertebrales, lo que nos interesa evaluar desde un punto de vista de la salud es las fracturas clínicas. El comentario de la FDA sobre el resultado en la variable principal es incongruente ya que su conclusión sobre la relevancia clínica se basa en los datos obtenidos en una variable que no es clínicamente relevante (fracturas morfométricas). No debemos confundir relevancia

clínica con una reducción de riesgo relativo alta en una variable que no es clínicamente relevante.

En la variable que realmente es relevante clínicamente (fracturas vertebrales clínicas) la reducción de riesgo observada es similar a la de la variable principal. Sin embargo, los resultados en términos absolutos son mucho peores, ya que la reducción de riesgo absoluto es del 1,8%, lo que supone un NNT de 55 tras 3 años en tratamiento con el fármaco.

Comentario 3.

Asimismo, se menciona que se desconocen los criterios que se establecieron para valorar las fracturas vertebrales. En el protocolo del estudio facilitado a los investigadores que participaron en el mismo se detallaba, en el apartado de valoración y discriminación de las radiografías laterales de columna lo siguiente: "Para la valoración y la discriminación de una fractura vertebral prevalente a cargo del radiólogo designado por el centro, se define una fractura vertebral grave si existe una reducción mayor del 40% de altura (anterior, media o posterior), y una fractura vertebral moderada si la reducción se encuentra entre el 25 y el 40% de la altura".

Respuesta:

Agradecemos la información ya que estos criterios de definición de fractura en el ensayo FREEDOM no han sido publicados en ningún sitio. Hace unos meses solicitamos por escrito a la compañía AMGEN que nos facilitaran el protocolo completo del ensayo FREEDOM. La respuesta enviada vía correo electrónico fue "si les pasamos todo el protocolo, dado que es confidencial de AMGEN, deberían firmar el CDA (compromiso de confidencialidad)". Evidentemente declinamos la oferta de AMGEN. No entendemos por qué el protocolo de los ensayos es secreto y no se hace público. Creemos que no hay razones éticas ni científicas para no publicar los protocolos. Es más, pensamos que el mantener el secretismo es ética y científicamente reprobable.

Por otro lado, seguimos sin saber cuál fue el criterio para definir las fracturas vertebrales leves, que son las fracturas incidentes más frecuentes en los ensayos clínicos publicados.

Comentario 4.

En relación al criterio de exclusión de aquellas mujeres que habían tomado bisfosfonatos orales durante más de tres años, se menciona en el Artículo que "no hay ningún dato para recomendar el tratamiento con denosumab en estas mujeres". En este sentido cabe tener en cuenta que esta población se excluyó para evitar interferencias en la evaluación de la reducción del riesgo de fractura dada la potencial acumulación de los bisfosfonatos a largo plazo. Se han comunicado datos de pacientes previamente tratadas con alendronato (entre 6 meses y 11 años) que pasan a tratarse con denosumab provenientes del estudio STAND, observándose que el patrón en la reducción de los marcadores de remodelado óseo y la ganancia de DMO en todas las localizaciones medidas observado con denosumab fue similar, independientemente del tiempo de tratamiento previo con alendronato. Asimismo, la incidencia y tipo de acontecimientos adversos fueron similares a los notificados en el estudio global.

Respuesta

Los autores argumentan que se excluyó a las mujeres que habían recibido bisfosfonatos durante más de 3 años *“para evitar interferencias en la evaluación de la reducción del riesgo de fractura dada la potencial acumulación de los bisfosfonatos a largo plazo”*. Este argumento es discutible ya que tanto el grupo denosumab como el control estarían expuestos por igual al tratamiento previo. Por otro lado, la utilización de bisfosfonatos a medio o largo plazo parece que se relaciona con efectos adversos óseos como osteonecrosis o un aumento de la incidencia de fracturas atípicas (diáfisis y subtrocáncer). El hecho de que el denosumab inhiba el recambio óseo de forma similar a los bisfosfonatos induce a pensar que los efectos deletéreos óseos podrían potenciarse con la administración secuencial de ambos fármacos. Según los datos de reacciones adversas recogidas por la EMA a través del sistema de notificación espontánea, el sistema musculoesquelético es el que cuenta con mayor incidencia de reacciones adversas por denosumab. A fecha 20/07/2012 hay descritos 321 casos⁵, de los que 86 son de osteonecrosis, 84 de dolor óseo ó maxilar y 11 de dolor musculoesquelético. La práctica clínica nos indica que el perfil de reacciones adversas óseas de denosumab es muy parecido al de los bisfosfonatos.

Por todo ello, es lógico pensar que los pacientes expuestos previamente a bisfosfonatos durante más de 3 años que reciban denosumab pueden ver potenciados los efectos óseos indeseables descritos para ambos tipos de fármacos. El ensayo FREEDOM no nos ofrece información al respecto y la prudencia nos invita a pensar que en principio no parece conveniente indicar el uso de denosumab a pacientes que ya han sido expuestos a bisfosfonatos durante al menos 3 años, que es una parte importante de las mujeres usuarias de medicamentos para la osteoporosis. No tenemos evidencias de una hipotética eficacia del denosumab en reducir fracturas en este grupo de mujeres y sí tenemos datos sobre los efectos óseos indeseables del denosumab y bisfosfonatos a largo plazo.

Comentario 5.

El Autor también cuestiona el período de blanqueo de 12 meses para poder incluir en el estudio FREEDOM las mujeres que habían recibido bisfosfonatos durante menos de 3 años. Este aspecto fue contestado por el primer autor del estudio FREEDOM, Cummings, quién en respuesta a una carta al editor indicó que la proporción de pacientes que habían recibido bisfosfonatos fue pequeña y similar entre los grupos (13,2% en el grupo placebo frente a 12,0% en el grupo denosumab ($p=0,10$)), por lo que no era probable que impactasen en los resultados del estudio.

Respuesta:

El hecho de que la proporción de pacientes incluidas que fueron sometidas a un blanqueo de 12 meses sea pequeña no significa que esta práctica tenga una razón de ser ni que esté avalada por la evidencia científica. Al contrario, los ensayos nos dicen que los efectos de los bisfosfonatos sobre el hueso se mantienen al menos 5 años después de suspender el tratamiento¹. Cuando se hace un lavado en un ensayo clínico se realiza para eliminar la posible influencia de la medicación previa en los resultados imputables al fármaco en estudio. En este caso el lavado de 12 meses no cumple su misión teórica. Estamos de acuerdo en que probablemente el impacto de esta práctica en los resultados del ensayo no sea importante, pero no vemos ningún sustento científico esta práctica.

Comentario 6.

En el apartado de eficacia se comenta que "no se ofrece información alguna sobre los tratamientos farmacológicos ni sobre las patologías concomitantes o el estado de salud de las pacientes del estudio, por lo que no se puede saber si los grupos en estudio estaban bien equilibrados". Sobre este tema indicar que tanto la publicación del estudio FREEDOM firmado por Cummings en el New England Journal of Medicine como en publicaciones posteriores de subanálisis del mismo ensayo clínico se establecen que las características basales fueron similares en ambos grupos del estudio y que la distribución de pacientes por factores de riesgo estaban equilibradas entre grupos.

Respuesta

En la tabla 1 de la publicación de Cummings del ensayo FREEDOM se expresan las características basales de los pacientes en ambos grupos. Se dan datos de edad, IMC, región geográfica del paciente, T-score, proporción de pacientes con fractura vertebral previa y niveles de vitamina D. Sin embargo, no hay ninguna información sobre medicación concomitante o comorbilidad, aspectos básicos para poder determinar que los grupos están realmente equilibrados en cuanto a su riesgo basal.

Comentario 7.

En relación a los resultados de incidencia de fracturas año a año solicitados por la FDA y que, según el Autor del Artículo, "fluctúan inexplicablemente cuando sería esperable que permanecieran estables o disminuyeran en el grupo denosumab", debe tenerse en cuenta que, dada la baja incidencia absoluta del tipo de eventos analizados (inferior al 5%), pequeñas variaciones en el número de eventos resultan en grandes diferencias relativas en el porcentaje de los mismos. Observando las tablas 3 y 4, la oscilación no tiene lugar únicamente en el grupo denosumab, sino también en el grupo placebo: rango entre 0,48%-1,38% para denosumab y entre 1,25%-3,97% para placebo en el caso de nuevas fracturas vertebrales y entre 0,12%-0,34% y 0,26%-0,51%, respectivamente, en el caso de fracturas de cadera.

Respuesta

Entendemos que el tamaño muestral bajo condicione una alta variabilidad en el caso de las fracturas de cadera. Sin embargo, el tamaño muestral del estudio está calculado para las fracturas vertebrales (variable principal). En este caso también se observa una clara incongruencia en la evolución de la incidencia de fracturas año a año que es difícil de explicar.

Comentario 8.

El análisis mediante el hazard ratio, que según el Autor magnifica las diferencias respecto a la comparación de las incidencias absolutas, estaba preespecificado en el protocolo y resulta un análisis completamente justificado y recomendado a nivel estadístico en el caso de eventos en los cuales se dispone de información del tiempo hasta su ocurrencia. El hazard ratio es una medida de riesgo relativo en circunstancias en las que interesa no sólo el número total de eventos, sino también

el tiempo hasta su aparición. El evento de interés puede ser la muerte o puede ser un evento no fatal como la fractura de cadera, pero en cualquier caso, un hazard ratio inferior a 1 indica una reducción constante en el tiempo (equivale a un riesgo relativo instantáneo) en el riesgo de padecer el evento con respecto al grupo control. Como se puede observar en la figura 1 del artículo de Cummings et al, denosumab presentó una incidencia de fracturas de cadera inferior a placebo a lo largo de todo el seguimiento, puesto que la curva permanece por debajo en todo momento y las diferencias van aumentando a medida que avanza el seguimiento, siendo las diferencias estadísticamente significativas (HR: 0,60 (0,37 a 0,97), p=0,04).

Respuesta

Estamos de acuerdo en que el Hazard Ratio estaba preespecificado en el protocolo y resulta un análisis completamente justificado. Sin embargo, también es cierto que este análisis magnifica las diferencias respecto a la comparación de las incidencias absolutas y esto es algo que debe tenerse presente a la hora de interpretar los resultados de un ensayo.

Por otro lado, los autores de la crítica hacen referencia a la figura 1 en la que se muestran las curvas de supervivencia en distintas variables. Sin embargo, sólo se publican los datos en variables secundarias y no se ha publicado la curva de supervivencia de los resultados en la variable principal.

Comentario 9.

Por otro lado se recoge que "no se da ninguna información sobre las pérdidas y abandonos en los distintos grupos en el estudio lo que es una información mínima necesaria que debe publicarse", en este sentido los resultados se han publicado en una revista de reconocido prestigio de acuerdo con sus estrictas normativas de publicación y como muy bien indica el Autor esta información está disponible en el EPAR de acceso público en la web de la EMA. Los porcentajes de pacientes que discontinuaron prematuramente el estudio (16,1% grupo denosumab; 17,9% grupo placebo), y de pacientes que completaron el estudio pero abandonaron prematuramente la medicación (5,6% grupo denosumab; 8,3% grupo placebo) fueron similares entre los dos brazos del estudio.

Respuesta

Los datos son accesibles a través de la EMA pero en la publicación de Cummings no se pueden encontrar. Creemos que esto es una mala práctica en la publicación de los resultados del estudio. Curiosamente, en el mismo número del N Engl J Med, se publica otro estudio sobre denosumab en cáncer de páncreas financiado por AMGEN en el que sí se publican adecuadamente los datos de pérdidas en el seguimiento del estudio.

Comentario 10.

Otro aspecto mencionado es que "la definición de fractura no vertebral no se especifica claramente". Cabe indicar que en la publicación firmada por Cummings et al se establece que se consideraron todas las fracturas no vertebrales a excepción de las del cráneo, la cara, la mandíbula, los metacarpos y los dedos de las manos o de los pies, ya que no están relacionadas con la disminución de la densidad mineral

ósea. También se excluyeron las fracturas patológicas y las asociadas a traumatismos graves (definidos como una caída desde una altura superior a la de un taburete, silla o primer peldaño de una escalera o los traumatismos graves que no fueran una caída).

Respuesta

Es cierto que en la publicación de Cummings se explicita las localizaciones de fracturas que NO se incluyen dentro del concepto de "fractura no vertebral". Sin embargo, sería más adecuado concretar qué tipo de fracturas se incluyeron y publicar la incidencia observada en ambos grupos en cada una de estas fracturas, cosa que no se hizo. Sería interesante, por ejemplo, saber si hubo diferencias entre denosumab y placebo en la incidencia de fracturas de muñeca, que tienen su importancia clínica. Desgraciadamente no podemos contar con estos datos.

Comentario 11.

En relación a los resultados de seguridad *se indica que "los datos publicados no concuerdan con la información del medicamento disponible en las agencias reguladoras"*, cabe tener en cuenta que, como es lógico, en la publicación del estudio FREEDOM se publican los resultados propios del estudio mientras que, en la ficha técnica de Prolia® aprobada por la EMA se recogen, de acuerdo con sus directrices, el perfil de seguridad global del fármaco teniendo en cuenta la totalidad de estudios incluidos en el programa de desarrollo clínico así como la información de seguridad observada poscomercialización del producto que se va actualizando permanentemente.

Respuesta

Entendemos que en la ficha técnica se recoja más información que la que se deriva de un único ensayo clínico. Sin embargo, seguimos que es incongruente que en un ensayo clínico de un anticuerpo monoclonal (denosumab) los efectos adversos detectados sean similares a placebo tras tres años de seguimiento

Comentario 12.

Otro motivo de preocupación del Autor es que "la evaluación de los resultados de seguridad se realizó de forma no ciega", cabe destacar que de acuerdo con el protocolo del estudio se estableció un comité externo de monitorización de datos formado por expertos en enfermedades óseas y otras áreas de relevancia del estudio con la finalidad de valorar, cada 6 meses, la idoneidad de continuar o no el estudio. Esta práctica es habitual en investigación clínica con medicamentos, estaba recogida en el protocolo, y además avala que se mantengan los criterios éticos en la investigación clínica para evitar exponer a sujetos del estudio a riesgos innecesarios. Es imprescindible romper el ciego para poder tomar la decisión de continuar o interrumpir el estudio.

Respuesta

La evaluación ciega de los resultados es un elemento clave para garantizar la calidad de los resultados obtenidos en cualquier ensayo clínico. Tanto los datos de eficacia como los de seguridad deben evaluarse de forma ciega siempre que esto sea posible. En el caso de la seguridad, sólo está justificado romper el ciego en los

pacientes que han sufrido una reacción adversa amenazante para la vida o grave, situaciones en las que evidentemente el médico debe disponer de toda la información posible para identificar la posible causa del problema y ofrecer al paciente el tratamiento más adecuado. La evaluación no ciega hace que el riesgo de sesgo en la evaluación del perfil de seguridad del medicamento sea muy alto.

Comentario 13.

Por último, se menciona que "graves irregularidades detectadas en las inspecciones al ensayo hace desconfiar de la veracidad de los datos publicados". En la publicación firmada por Cummings et al se especifica que se excluyeron de todos los análisis a 60 pacientes (31 del grupo denosumab y 29 del grupo placebo) del total de 7.868 pacientes incluidas y que se interrumpió la participación de un centro en el estudio por cuestiones relacionadas con los procedimientos del estudio y de la fiabilidad de los datos. Asimismo en el documento disponible en la EMA se menciona este hecho así como que se realizó una inspección de la CRO (Contract Research Organization) responsable de la evaluación de las fracturas por rayos X. Tras realizar un análisis de sensibilidad se concluyó que estos cambios no influenciaban de manera significativa los resultados del objetivo principal y de los secundarios del estudio.

Respuesta

Efectivamente los 60 pacientes del centro lituano fueron excluidos del análisis. Sin embargo, la EMA ordenó realizar inspecciones a otros dos centros participantes en el ensayo y a la CRO (*Contractual Research Organization*) a la que había sido subcontratada la puesta en marcha del ensayo y realizaba la evaluación de las radiografías y densitometrías. En estos dos centros evaluados se encontraron graves violaciones al protocolo del ensayo. Entre ellas, se observó que se cambió el diagnóstico de fractura "incidente" a "prevalente" sin que hubiera ninguna prueba radiológica que lo justificase. Además, el diagnóstico de fractura se cambió a posteriori en 288 pacientes por un evaluador diferente a los médicos que hicieron el diagnóstico inicial. También se observó que, en más del 75% de los pacientes, se cambió el "estatus de fractura" en el momento del cribado (si existía fractura previa o no). Inexplicablemente, los pacientes incluidos en los dos centros mencionados no se excluyeron del estudio y han sido considerados como datos válidos.

Por lo que respecta a la inspección a la CRO, se observaron irregularidades graves que ya habían sido detectadas en una inspección previa y se comprobó que no se habían tomado medidas correctoras o que éstas eran insuficientes. La EMA recomienda que se siga inspeccionando a la CRO.

El hecho de haberse detectado estas irregularidades en inspecciones rutinarias y la negativa de la CRO a implementar las medidas correctoras dictadas por la EMA, son motivos sobradamente justificados para dudar de la veracidad de los datos presentados en el estudio FREEDOM.

Al igual que anteriormente mencionamos la necesidad de que el protocolo completo de los ensayos clínicos sea de dominio público, creemos también que los datos completos del ensayo (full data set) debería ser público para que cualquier persona

podiera confirmar la veracidad de la información. Además, ayudaría al progreso de la medicina y a facilitar la realización de metanálisis basados en datos de pacientes individuales.

Juan Erviti
Jefe de la Sección de Información y Asesoría del Medicamento
Servicio Navarro de Salud – Osasunbidea

Referencias

¹ Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial. JAMA 2006;296(24):2927-2938

² Erviti J, Gorricho J. Use of alendronate after 5 years of treatment (letter). JAMA 2007;297(18):1979

³ Julia Hippisley-Cox. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. BMJ 2009;339:b4229 doi:10.1136/bmj.b4229

⁴ Kristine E. Ensrud, Li-Yung Lui, Brent C. Taylor, John T. Schousboe, Meghan G. Donaldson, Howard A. Fink, Jane A. Cauley, Teresa A. Hillier, Warren S. Browner, Steven R. Cummings. A Comparison of Prediction Models for Fractures in Older Women. Is More Better? Arch Intern Med 2009;169(22):2087-2094.

⁵ European database of suspected drug adverse reactions reports. <http://www.adrreports.eu/EN/index.html>