

El ABC de los ensayos clínicos en Cuba

Conner Gorrry

Cuando en 1981 un grupo de científicos cubanos, entrenados por colegas finlandeses, aislaron exitosamente grandes cantidades de interferón humano leucocitario, nació la biotecnología cubana. En la década siguiente y como respuesta a una inversión de mil millones de dólares del gobierno cubano, en La Habana y sus alrededores se fundaron 52 instituciones de investigación científica con el propósito de desarrollar vacunas, terapias y otras aplicaciones médicas que satisficieran las necesidades del Sistema Nacional de Salud.

La estrategia —basada en el enfoque de “ciclo cerrado”[1] en el que investigación, desarrollo, producción, ensayos clínicos, comercialización y vigilancia post-comercialización son coordinados por un solo instituto de investigación en cooperación con otros— tiene como primera prioridad el suministro de soluciones efectivas para los problemas de salud más acuciantes en Cuba. Su segunda prioridad fue, y sigue siendo, generar ingresos a partir de las exportaciones, ingresos que son en gran medida reinvertidos en investigación y desarrollo y en infraestructura, de modo que, con el tiempo, la industria se independice del financiamiento gubernamental.

Los éxitos llegaron rápido y de forma frecuente: los logros iniciales de la industria biotecnológica cubana incluyeron la primera vacuna en el mundo contra la meningitis meningocócica tipo B; el PPG, un medicamento natural derivado de la caña de azúcar que rebaja los niveles de colesterol; y la vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib) creada a partir de antígenos sintéticos, la primera a nivel mundial. Cada una de estas innovaciones recibió la Medalla de Oro de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (WIPO, de sus siglas en inglés): MEN-GOC- BC en 1989, PPG en 1996 y Quimi-Hib en 2005.[2] En la década de 1990, una vez que ya estos y otros productos habían sido ampliamente introducidos en el sistema de salud, se hizo evidente que la biotecnología cubana podía impactar positivamente en la salud poblacional no solo en casa, sino también en el exterior. Para lograrlo se requería una infraestructura de ensayos clínicos eficiente y confiable, en concordancia con los protocolos internacionales y las buenas prácticas.

BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS (BPC)

Las Buenas Prácticas Clínicas son un estándar internacional de calidad ética y científica para el diseño, la conducción, el registro y el informe de los ensayos que involucran la participación de personas. El cumplimiento de estos estándares asegura que los derechos, la seguridad, y el bienestar de las personas participantes en el ensayo están protegidos, en consonancia con los principios que tienen su origen en la declaración de Helsinki, y garantiza que los datos del ensayo clínico sean verosímiles.

Good Clinical Practice: Consolidated Guidance, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN CUBA: UNA BREVE HISTORIA

Durante la década de 1980 y a principios de la década de 1990, mientras el sector biotecnológico cubano continuaba realizando avances científicos relevantes, los centros de investigación que desarrollaban los nuevos tratamientos trabajaban directamente con los hospitales en la realización de los ensayos clínicos. La supervisión de los ensayos clínicos y la introducción en el sistema de salud de las nuevas aplicaciones médicas ya aprobadas eran organizadas por la institución que la gestaba, en coordinación con la agencia regulatoria del país — el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Aunque hubo algunos logros, en su conjunto este enfoque presentó problemas en relación con el diseño y la implementación de los ensayos clínicos, unido a largos intervalos de demora entre el descubrimiento científico y la disponibilidad de los nuevos tratamientos para los pacientes. Por otra parte, de forma global durante este período los ensayos clínicos evolucionaban rápidamente, con énfasis en la eficiencia y la calidad de los ensayos, en combinación con una estandarización internacional de los protocolos.

A nivel internacional, el diseño, la organización y la implementación de los ensayos clínicos pasaron a estar a cargo de entidades comerciales conocidas como organizaciones de investigación por contrato (CROs, de sus siglas en inglés), utilizadas por los fabricantes de medicamentos para llevar al mercado tan rápido como fuera posible innovadores medicamentos, prestándole la debida atención a la seguridad. Los científicos cubanos comprendieron que su enfoque de los ensayos clínicos necesitaba una revisión y vieron una oportunidad en aprender de estas nuevas empresas. La implementación de buenas prácticas de acuerdo con las normas internacionales permitiría al sector de la biotecnología del país maximizar su impacto sobre la salud poblacional, a la par que abriría el camino al posicionamiento de sus productos para competir en el extranjero. En 1991 se fundó el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos de Cuba (CENCEC) con la función de diseñar, coordinar e implementar los ensayos clínicos para la evaluación de nuevos medicamentos, vacunas, reactivos y equipos médicos bajo un “completo rigor ético, científico y metodológico, acorde con los estándares internacionales”. [3] Aun cuando algunos institutos de investigación (por ejemplo, el Instituto Finlay) continúan diseñando, coordinando, implementando y supervisando los ensayos clínicos de sus productos, incluyendo la aprobación ética, todos ellos deben adherirse a las mismas Buenas Prácticas Clínicas (BPC) que guían los estándares del CENCEC. En estos casos, la evaluación es realizada por el programa de supervisión de la institución, seguida de una evaluación independiente, previa solicitud; por parte de la División de Control de la Calidad del CENCEC.

El CENCEC fue diseñado según los principios de funcionamiento de los CROs, que realizan ensayos clínicos de calidad y rentables de forma rápida, —algo importante para los científicos cubanos quienes, en el curso de sus primeras experiencias vieron en su portafolio biotecnológico muchos productos prometedores estan-

carse en el laboratorio, debido a los altos costos de los ensayos clínicos y al insuficiente rigor científico en las etapas de diseño y evaluación. Sin embargo, el sistema universal de salud de Cuba, combinado con el enfoque de ciclo cerrado de la investigación científica, le brindó al CENCEC ventajas sobre los CROs tradicionales: tiene un alcance integral y nacional, combina los servicios científicos con la investigación académica y de salud, incorpora programas permanentes de entrenamiento de los especialistas, y prioriza los problemas más acuciantes de salud del país según establece el Ministerio de Salud Pública (MINSAP).

Los estándares de oro que guiaron la fundación del CENCEC y la reestructuración de la estrategia de ensayos clínicos en Cuba incluyeron el diseño de ensayos clínicos multicéntricos simultáneos, controlados y aleatorizados, siguiendo un protocolo único; la acreditación de los sitios de ensayos clínicos (instituciones aprobadas para la realización de ensayos clínicos); capacitación de los especialistas; controles de aseguramiento de la calidad; una rigurosa recopilación y análisis de los datos; y principios éticos estrictos, diseñados para proteger a los participantes en el ensayo y para garantizar su transparencia. Para lograr esto, se dieron los siguientes pasos, la mayoría de ellos al inicio de 1992: El **marco regulatorio** nacional fue revisado para incluir la autoridad regulatoria independiente (Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, CECMED, fundado en 1989) encargada de evaluar los datos preclínicos y recomendar si procede desarrollar un protocolo de ensayo clínico para el producto en cuestión.

Se estableció a lo largo del país la **Red Nacional Coordinadora de Ensayos Clínicos**, con sede en las universidades médicas (a su vez vinculadas a los hospitales docentes), con el propósito de coordinar el reclutamiento de participantes, implementar los ensayos multicéntricos y llevar a cabo las evaluaciones de seguimiento.

La **Red Nacional de Unidades Clínicas para la Ejecución de los Ensayos Clínicos** se estableció para promover ensayos multicéntricos con vistas a satisfacer las necesidades de las instituciones que desarrollan los productos en relación con los participantes, la rapidez del reclutamiento, y para coordinar la extensión de los ensayos y productos a más instituciones a través del Sistema de Nacional de Salud.

Mediante el programa de ensayos clínicos se implementaron las **Buenas Prácticas Clínicas**, que incluyen las consideraciones éticas de relevancia para los ensayos en humanos, la recolección, gestión y análisis de los datos y el seguimiento post-ensayo. Se creó la **División de Control de la Calidad** del CENCEC, para suministrar una evaluación independiente de todas las etapas de los ensayos, desde el diseño y la inscripción de los protocolos hasta la preparación del ensayo, la compilación y el análisis de los datos, y la elaboración del informe final.

Se desarrolló un **Programa de Supervisión de los Ensayos Clínicos**, encargado de notificar a la División de Control de la Calidad la confiabilidad y calidad de la información generada por cada ensayo clínico.

Se diseñó e implementó una **Estrategia de Desarrollo Académico** que brinda programas nacionales de entrenamiento a especialistas en las escuelas médicas a lo largo del país, para

entrenar a los profesionales de la salud y a los científicos participantes en los ensayos clínicos en el acatamiento de protocolos adoptados internacionalmente y para mantenerlos al tanto de las tendencias emergentes en la investigación contractual de los ensayos clínicos.

Bajo los auspicios del CECMED se desarrolló un **programa de certificación para los sitios clínicos**, que asegura que cada sitio trabaje bajo las normas de las Buenas Prácticas Clínicas.

A lo largo del país el Programa de Evaluación Ética creó unos 120 **Comités Éticos Independientes para la Investigación Científica** (CEI), en conformidad con las guías de la OMS para la supervisión ética de los ensayos clínicos.

Se estableció un **Programa de Aseguramiento de Insumos Médicos** que garantiza los recursos (y su adecuada conservación y distribución) requeridos para el diseño, la conducción y la evaluación de los ensayos clínicos.

El **Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos** vio la luz en el 2007; en el 2011 se convirtió en el primer registro primario acreditado por la OMS en la región.

Antes de iniciar un ensayo clínico, la institución promotora debe presentar al CENCEC su Estrategia de Evaluación Clínica y el Programa Clínico que propone para el producto que desea evaluar. Este documento debe incluir: objetivos del ensayo, relevancia del producto (por ejemplo, si el producto está encaminado a una de las diez principales causas de mortalidad o morbilidad en el país), factibilidad, tipo de estudio, cronograma, costo y proceso de evaluación. Este documento también debe esbozar el plan que garantice el registro del producto de modo tal que este pueda ser introducido en el Sistema Nacional de Salud, así como los planes para su inserción en el mercado internacional. Antes de recibir luz verde, se debe garantizar la selección de los posibles participantes. Otras consideraciones incluyen la incidencia de la enfermedad objeto del ensayo y el estado de la infraestructura y de los recursos disponibles en los potenciales sitios participantes en el ensayo, así como la capacidad profesional de esas instituciones para reclutar, evaluar y seleccionar participantes. Los Comités Éticos Independientes considerados para implementar los ensayos participan activamente en todos los aspectos relacionados con la ética científica del ensayo en cuestión, lo que incluye la obtención del consentimiento informado; los participantes deben presentar su consentimiento informado por escrito antes de que el ensayo comience. Sólo se pueden acometer los ensayos clínicos registrados en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos —requisito establecido una vez que el Registro Cubano recibió la certificación como registro primario de la OMS.

PRIMEROS RESULTADOS

Una vez que estuvieron en funcionamiento la infraestructura y el marco regulatorio, los centros de investigación cubanos propusieron evaluar algunos de sus productos terapéuticos y de diagnóstico más prometedores, en conformidad con las Buenas Prácticas Clínicas. Dado que las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en Cuba[4] y que el propósito de la investigación científica y del desarrollo en el país es el mejoramiento de la salud de la población, no es sorprendente que el primer ensayo multicéntrico aleatorizado en gran escala se

Cronología de los ensayos clínicos en Cuba

1989	Se funda el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED; agencia regulatoria nacional)
1989	La vacuna antimeningocócica BC (VA-MENGOC-BC) es aprobada para su uso en el Sistema Nacional de Salud (SNS)
1991	Se funda el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC)
1991	El Comité para el Desarrollo de Productos Priorizados solicita a todos los centros de investigación científica la identificación de los productos con mayores beneficios potenciales para la salud y la comercialización, estableciendo prioridades para los ensayos clínicos.
1992	El CENCEC implementa los estándares de BPC; al que se acogen todos los institutos de investigación que realizan ensayos en Cuba
1993	Se funda la Red Nacional Coordinadora de Ensayos Clínicos
1993	Bajo la nueva infraestructura, Cuba acomete el primer ensayo multicéntrico
1995	Se establece la División de Control de la Calidad (inicialmente llamada Unidad de Aseguramiento de la Calidad) en el CENCEC con la función de actuar como auditor independiente de los ensayos clínicos
1999	Concluye el más grande ensayo clínico realizado hasta la fecha en Cuba, encaminado a evaluar la seguridad y la eficacia de la estreptoquinasa recombinante en el tratamiento del infarto agudo del miocardio
2000	Se reconoce que las BPCs en Cuba están en concordancia con los estándares mundiales según los define la ICH
2001	Se establecen programas académicos de postgrado en ensayos clínicos; desde 2008, Cuba ofrece maestrías y doctorados en ensayos clínicos
2004	La red de ensayos clínicos multicéntricos se extiende por toda Cuba
2005	Se aprueba el uso del Nimotuzumab en el SNS
2006	Se implementa el Sistema de Gestión de la Calidad para todos los ensayos clínicos
2006	El CENCEC, junto con centros de investigación y la Universidad de las Ciencias Informáticas, desarrolla el software cubano para los ensayos clínicos; la plataforma cumple con los estándares internacionales
2007	Se establece el Registro Público Cubano para Ensayos Clínicos; al año siguiente, se lanza la versión en inglés
2007	Se aprueba el uso del Heberprot-P en el SNS
2008	Se aprueba el uso del CIMAvax-EGF en el SNS
2008	El Sistema de Gestión de la Calidad recibe la certificación ISO 9001 de la Asociación Española para la Estandarización y la Certificación
2011	El Registro Público Cubano para Ensayos Clínicos es acreditado como Registro Primario de la OMS
2012	Se funda BioCubaFarma, con la función de comercializar todos los productos farmacéuticos y biotecnológicos cubanos
2015	Concluye la Fase IV de los ensayos clínicos para el CIMAvax-EGF, los primeros efectuados en el nivel primario de atención de salud
2015	El Instituto Roswell Park de Investigaciones contra el Cáncer (Buffalo, NY) firma un acuerdo con Cuba para empezar en Estados Unidos los ensayos clínicos de CIMAvax-EGF, Nimotuzumab, Racotumomab, y dos terapias contra el cáncer, estimuladoras del sistema inmune

desarrollara para evaluar la seguridad y la eficacia de la estreptoquinasa recombinante, un producto para el tratamiento del infarto agudo del miocardio obtenido por ingeniería genética. Desarrollado por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), la Heberquinasa se sometió a ensayos clínicos extensivos en Cuba entre 1996 y 1999 —en aquel momento, el mayor ensayo clínico multicéntrico jamás realizado en Cuba, con miles de participantes en 52 hospitales a lo largo del país. La coordinación estuvo a cargo de la Red Nacional Coordinadora de Ensayos Clínicos. Ese ensayo fue especialmente complejo ya que, para ser efectiva, la estreptoquinasa recombinante debe ser administrada muy poco tiempo después del evento cardíaco. Según la evaluación y la supervisión de la División de Control de la Calidad y del Programa de Supervisión de Ensayos Clínicos, los resultados de este ensayo revelaron la disminución en la mortalidad intrahospitalaria en más del 10%. Desde entonces, la Heberquinasa se introdujo en el nivel primario de atención de salud en Cuba y está registrada y es comercializada en más de 25 países.[5]

Esclerosis múltiple, hepatitis C, esquizofrenia, quemaduras, trombosis de venas profundas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer mamario, leucemia mieloide crónica, papilomatosis laríngea, síndrome de la disfunción respiratoria infantil (enfermedad de la membrana hialina), anemia: estas y docenas de otras enfermedades se tratan actualmente en Cuba con productos fabricados en el país que han completado con éxito los ensayos clínicos, de acuerdo con los estándares internacionales de Buenas Prácticas Clínicas. De los 857 productos en la lista de medicamentos básicos de Cuba (medicamentos aprobados para su uso en el Sistema Nacional de Salud), 569 se producen en el país. La introducción de estos y otros productos en el sistema universal de salud cubano está teniendo impacto medible en los indicadores de salud y en los protocolos clínicos; contribuye a la sustitución de importaciones (un objetivo fundamental del desarrollo sostenible en la inestable y deprimida economía cubana); e incrementa los ingresos en moneda libremente convertible, en la medida en que estos productos son evaluados, aprobados y comercializados en el extranjero.

Como consecuencia de los ensayos en Fase IV del interferón recombinante, se implementó un programa terapéutico nacional para combatir la papilomatosis laríngea en niños y adultos, que condujo a una reducción en la incidencia de los papilomas recurrentes. La combinación de interferón alfa recombinante con Ribavirina, un tratamiento terapéutico para la hepatitis C crónica, condujo a una curación del 30 % de los participantes en los ensayos clínicos —tanto niños como adultos. Los ensayos en Fase IV para tratar la leucemia mieloide crónica y el mieloma múltiple revelaron problemas en los controles de calidad de las biopsias y en otros aspectos de procedimiento, y estimularon el establecimiento de nuevos protocolos: por ejemplo, ahora las biopsias se analizan en el Instituto de Hematología e Inmunología, y para recibir el tratamiento, los pacientes deben encontrarse en estado de remisión. En los hospitales materno-infantiles de todo el país, la administración a los niños nacidos de madres con hepatitis B de la inmunoglobulina hiperinmune en combinación con una vacuna producida en Cuba ha llevado a un 99% de protección contra esta enfermedad. Durante más de quince años, el Surfacen (que en el 2007 recibió la Medalla de Oro de la Organización Mundial de la Propiedad Industrial) se ha administrado nacionalmente en los servicios neonatales a los recién nacidos con la enfermedad de

la membrana hialina, contribuyendo a la reducción de la mortalidad infantil por esta enfermedad en 0.2 por mil nacidos vivos. El ensayo de embarazo Heberfastline, desarrollado por el CIGB, permitió sustituir en Cuba pruebas similares previamente importadas desde Francia.[3]

ENSAYOS EN CURSO Y AVANCES RECIENTES

La acelerada investigación y desarrollo en los sectores biotecnológico y de diagnóstico médico en Cuba, en combinación con ensayos clínicos más eficientes y de mayor calidad, está dejando su huella en el Sistema Nacional de Salud. De los 265 ensayos clínicos en Fases I a IV aprobados desde el 2012, han sido aprobados para su uso en Cuba tratamientos para varios tipos de cáncer (que incluyen cabeza y cuello, pulmón, cerebro, mamario y esófago) además de una nueva terapia contra la úlcera del pie diabético. Los resultados también están generando un creciente interés en el mundo por los productos biotecnológicos y farmacéuticos cubanos, y han puesto sobre la mesa más intercambio científico, acuerdos de transferencia de tecnología y creación de empresas conjuntas.[6] En 2012 se fundó BioCubaFarma, entidad corporativa cubana que se encarga de la transferencia tecnológica, los contratos de producción y los acuerdos de formación de empresas conjuntas con instituciones extranjeras.

El cáncer —también una de las principales causas de muerte en el país— se encuentra entre las primeras prioridades de investigación en Cuba, de modo que el desarrollo de nuevos tratamientos tiene ahora un peso predominante en la línea de productos biotecnológicos. Ciertamente, el 22% de los ensayos clínicos en Cuba se han realizado sobre tratamientos para el cáncer. El Nimotuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico desarrollado en el Centro de Inmunología Molecular (CIM) en La Habana, ha estado en ensayos clínicos durante quince años, ensayos que han demostrado seguridad y eficacia en prolongar la vida y en controlar varios tipos de tumores, inhibiendo el crecimiento tumoral y reduciendo el tamaño del tumor. El CECMED registró por primera vez su uso en Cuba en el 2005 para el tratamiento de tumores avanzados de cabeza y cuello; en el 2007 se aprobó para el tratamiento de gliomas malignos en niños y adultos.

Los resultados de un ensayo clínico (llevado a cabo en 2005-2007) en pacientes pediátricos cubanos con tumores cerebrales progresivos o recurrentes demostraron que el Nimotuzumab proporcionaba control de la enfermedad con una prolongada estabilización en el 64% de los pacientes (también se observó la recuperación de funciones neurológicas y mejor calidad de vida en el grupo tratado). La supervivencia de los niños fue de un 82% a los 6 meses y de un 64% al año, con un tiempo de supervivencia media de 19 meses.[7] Más recientemente, el Nimotuzumab se aprobó en Cuba para el tratamiento de tumores de cabeza y cuello, esófago y páncreas y es objeto de 27 ensayos clínicos en Cuba y en el extranjero para el tratamiento de once tipos diferentes de cáncer. Hasta la fecha, el Nimotuzumab ha pasado por unos 60 ensayos clínicos en el mundo, con más de mil participantes en contextos tan diversos como Japón, Brasil, Canadá, Alemania, India y las Filipinas; hasta ahora, su uso ha sido aprobado en dos docenas de países.[8]

Dos terapias —Heberprovac, desarrollada por el CIGB para tratar cáncer de próstata avanzado y CIMAvax-EGF, desarrollada por el CIM para tratar cáncer de células no pequeñas (NSCLC, de

sus siglas en inglés)— están actualmente en ensayos clínicos. El Heberprovac, que actúa contra los tumores prostáticos de tipo adenocarcinoma, mediante la inhibición de la hormona testosterona, comenzó los ensayos clínicos en Fase III en 2015 en Cuba para probar su eficacia en comparación con el Zoladex, el tratamiento de elección a nivel internacional para este y otros tipos de cáncer. Los primeros resultados muestran mayores tiempos de supervivencia y mejor calidad de vida.[9]

Los ensayos clínicos en Fase IV del CIMAvax-EGF (concluidos en 2015) realizados en 61 sitios y con más de mil participantes, están entre “los ensayos clínicos más complejos realizados hasta la fecha, implicando el mayor número de médicos en instalaciones hospitalarias, y el primero ejecutado en los servicios de atención primaria de salud a lo largo del país”, dice Gladys Jiménez, directora de la gerencia de datos y estadísticas en el CENCEC. Desarrollado para estimular la respuesta inmunológica mediante la liberación de anticuerpos efectores en pacientes adultos con NSCLC avanzado, el tratamiento con CIMAvax-EGF ha incrementado en más de 20 meses la supervivencia promedio de los participantes vacunados con la terapia, con una diferencia significativa ($p < 0.05$) registrada en pacientes por debajo de 60 años de edad.[10,11] Más de 5 000 pacientes cubanos han sido tratados con CIMAvax-EGF y su aplicación “se ha extendido recientemente a más de 160 sitios clínicos. Este año, CIMAvax-EGF estará disponible en los servicios de atención primaria de todo el país”, dice la subdirectora del CENCEC, Mayté Amoroto. La disponibilidad de esta vacuna es muy importante para un país donde “se produce el mejor tabaco del mundo y el hábito de fumar es un importante factor de riesgo” dice el Dr. Camilo Rodríguez, de la Dirección de Investigaciones Clínicas del CIM. Durante mucho tiempo, el cáncer de pulmón ha sido la causa número uno de muertes por cáncer en Cuba y su tratamiento ha sido una prioridad para nuestro Sistema de Salud por más de 30 años”.

El cáncer de células no pequeñas es también la causa número uno de muertes por cáncer en Estados Unidos y en todo el mundo (5 mil pacientes en otros países han sido tratados con CIMAvax-EGF), y los ensayos en curso en Cuba y en el mundo están atrayendo la atención de científicos, médicos y pacientes en los Estados Unidos. En palabras de la Dra. Gryssell Rodríguez, jefa de proyecto y bióloga del CIM, “desde que las autoridades regulatorias cubanas aprobaron el uso de CIMAvax-EGF, hemos recibido cientos de solicitudes de tratamiento de pacientes de todo el mundo —incluyendo los Estados Unidos”. El Instituto Roswell Park de Investigaciones contra el Cáncer, radicado en Buffalo, Nueva York, firmó un acuerdo con el CIM en junio del 2015 para comenzar los ensayos clínicos en Fase I del CIMAvax-EGF en los Estados Unidos; el Departamento del Tesoro de Estados Unidos ha otorgado la licencia necesaria al Roswell Park para “participar en todas las transacciones necesarias para la investigación colaborativa con el Centro de Inmunología Molecular (CIM)” para llevar a cabo los ensayos de evaluación de CIMAvax-EGF, Nimotuzumab, Racotumomab (otra vacuna contra cáncer de pulmón) y otras dos inmunoterapias cubanas contra el cáncer—[12] lo que constituye el primer paso en un largo proceso antes de que los ensayos clínicos puedan comenzar. En Europa los ensayos clínicos con CIMAvax-EGF se encuentran en ejecución.

A la altura del 2015, los productos biotecnológicos cubanos eran exportados a 49 países y media docena de productos participa-

ban en 30 ensayos clínicos en 18 países.[13] Sin embargo, el producto en el portafolio nacional que hace más titulares es el Heberprot P (ganador de la Medalla de Oro de la OMPI en 2011). Se trata de un nuevo tratamiento para la úlcera del pie diabético, basado en el factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (EGF, de sus siglas en inglés) y se ha utilizado en más de 250 mil pacientes en Cuba y en otros 25 países desde su registro inicial para uso en Cuba en 2007.[13] La aplicación de Heberprot P en Cuba tiene implicaciones importantes, dado que la diabetes mellitus es una de las diez principales causas de muerte en el país, con 15 000 nuevos casos anuales de úlcera del pie diabético; de ellos hasta un 30% está en riesgo de amputación.[14]

Los ensayos clínicos del Heberprot P en Cuba revelaron algunos resultados sin precedentes que condujeron a modificaciones en los protocolos de tratamiento y a su vez, a mejores resultados clínicos. Los ensayos clínicos en Fase I conducidos entre 2001 y 2002 aportaron evidencia respecto a la seguridad y la eficacia de la administración directa del EGF recombinante por inyección en las heridas crónicas complejas (en lugar de aplicarlo en forma tópica, un enfoque seguido durante tres décadas por investigaciones y clínicos en todo el mundo). A esos ensayos siguieron otros, que incluyeron ensayos multicéntricos controlados doble ciego en Fase III con placebo, conducidos a lo largo del país, aplicando el factor de crecimiento epidérmico mediante infiltración intralesional. Los ensayos continuaron en la Fase IV de farmacovigilancia en la que el 95% de los 1 835 participantes experimentaron sólo efectos adversos ligeros a moderados.[14] con una reducción del riesgo relativo de amputación de un 70%.[15] “Sin dudas, el producto que genera mayor interés internacional es el Heberprot P. Hay una gran demanda, especialmente en Europa donde está listo para entrar al mercado, así como en los Estados Unidos”, dice Carlos Manuel García, subdirector del CENCEN. Más de 70 000 amputaciones se efectúan a estadounidenses cada año debido a úlceras de pie diabético, y la mitad de esos pacientes mueren en los cinco años que siguen a la amputación. Bajo las regulaciones del bloqueo de Estados Unidos, las compañías de ese país deben conseguir una aprobación de dos licencias independientes exigidas para los medicamentos desarrollados en Cuba para poder completar el proceso regulatorio y la comercialización: primero, mediante la solicitud de una licencia a la Oficina para el Control de Activos Extranjeros (OFAC, de sus siglas en inglés) del Departamento del Tesoro de los Estados Unidos, para poder llevar a cabo los ensayos y, después de la aprobación de la FDA, presentar una segunda solicitud de licencia para la comercialización. Los críticos plantean que las regulaciones establecidas por el bloqueo provocan demoras excesivas en la entrada de los medicamentos en los canales regulatorios normales.

RETOS PENDIENTES

Los ensayos clínicos en Cuba están sometidos a los retos que enfrentan todas las empresas biotecnológicas y farmacéuticas, lo que incluye el tiempo que media entre la concepción y el desarrollo de un producto y el momento en que finalmente está a disposición de los pacientes. Un elemento inherente de este reto es la gran inversión necesaria para llevar un tratamiento con éxito al mercado. Otra dificultad es la identificación y la captación de pacientes elegibles para ensayos clínicos a gran escala, dificultad que Cuba comparte con otros productores y CROs en todo el mundo. “Los criterios de inclusión son muy selectivos y la iden-

tificación de suficientes candidatos que cumplan con los criterios para inclusión en el ensayo puede ser un problema. Hemos tenido experiencia con dos productos prometedores —uno para el asma, el otro para migraña, dos enfermedades con alta prevalencia en Cuba— pero aun así, no pudimos identificar suficientes candidatos para ejecutar los ensayos. La ausencia de pacientes significa ausencia de ensayos. Esta es la razón por la que se observa una tendencia hacia la ejecución de más ensayos multinacionales —para ampliar el universo de posibles candidatos”, dice Julia Rodríguez, jefa de la División de Cooperación Internacional del CENCEC. Una ventaja, señala Rodríguez, es que históricamente la población cubana se ha mostrado deseosa de participar, una vez elegida para los ensayos.

En Cuba, pueden surgir dificultades adicionales una vez que el ensayo ha sido aprobado por las agencias regulatorias. Todos los recursos materiales y los insumos necesarios para desarrollar el ensayo clínico hasta su conclusión deben garantizarse antes del inicio del ensayo, y en esto radica el reto: en el país, la escasez crónica de recursos es una realidad que puede ser frustrante para los productores ansiosos por probar sus tratamientos. Otro reto observado durante la supervisión y la evaluación de los primeros ensayos clínicos fue la subjetividad por parte del personal de salud y las desviaciones asociadas de los protocolos establecidos,[5] complicadas por la dificultad de coordinar ensayos en múltiples sitios. La baja frecuencia con la que los científicos cubanos publican en revistas arbitradas de alto impacto también ha sido identificada como una limitación, ya que la publicación sirve para diseminar hallazgos, estructurar resultados y fomentar el intercambio científico.[16]

Sin embargo, el mayor reto según los especialistas cubanos, es la carencia de ciertas tecnologías. Mientras que en otros contextos las historias clínicas electrónicas y la transferencia remota de datos es la norma, en Cuba, muchas historias clínicas todavía se llevan al viejo estilo —escritas en papel y a lápiz, guardadas en cuadernos. De forma similar, los datos de los ensayos clínicos se registran en cuadernos similares, y después, se asientan en las bases de datos centrales de la agencia promotora -ya sea el CENCEN o el instituto de investigación que coordina el ensayo. Durante la reorganización de la infraestructura, acometida a inicios de la década de 1990, Cuba incorporó la tecnología disponible y suministró entrenamiento práctico para el programa de ensayos clínicos. Para maximizar la calidad de la información se crearon nuevos puestos de trabajo, que incluyen gerentes de datos, analistas estadísticos y auditores; la doble entrada de los datos (en dos computadoras independientes) es hoy en día el estándar. La información estadística y las bases de datos en sí mismas se someten a evaluaciones independientes de la calidad; una vez que los datos han sido registrados, la base de datos se somete a otro control de calidad. Sin embargo, cuando los datos originales se recogen a mano, en múltiples sitios, es posible que se introduzcan errores. También está la cuestión de la preservación de los documentos originales. “Hemos estado realizando ensayos clínicos durante 25 años”, dice el subdirector del CENCEC, García. “Necesitaríamos un edificio completo para albergar todos los registros impresos. Y, ¿qué ocurre cuando el gerente de la base de datos encuentra un número que no logra descifrar si se trata de un 6 o un 7 escrito por un clínico? Existen grandes ventajas con el uso de los registros electrónicos —son más económicos, los datos pueden ser supervisados y compartidos

Datos seleccionados: Ensayos Clínicos registrados hasta mayo, 2016

Variable	Valor
# de ensayos clínicos aprobados (1996–2000)	82
# de ensayos clínicos aprobados (2008–2011)	280
# de ensayos clínicos aprobados (2012 hasta la fecha)	265
# de ensayos clínicos aprobados (1992 hasta la fecha)	150
# de ensayos clínicos aprobados (2012 hasta la fecha)	70
# de ensayos clínicos completados (N=70) coordinados por CENCEC (2012 hasta la fecha)	22
# de participantes en ensayos clínicos (1992–2015)	20 825
# de ensayos registrados en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos	215
% de ensayos clínicos completados para el estudio de productos biotecnológicos cubanos	60%
% de ensayos clínicos efectuados en 2-10 sitios	56%
% de ensayos clínicos efectuados en ≥:11 sitios	29%
Especialidades con más ensayos clínicos (por orden)	Oncología, dermatología, gastroenterología, neurología
Especialidades con más pacientes en ensayo clínico	Oncología, cardiología
# de ensayos clínicos realizados en el extranjero	30 (en 18 países)
Productos en ensayo clínico en el extranjero	Heberprot-P, Nimotuzumab, CIMAvax-EGF, Vaxira, PEG-IFN, CIGB 300

Fuente: CENCEC, CIGB

apretando una tecla de la computadora, y todo ello reduce los errores”.

Los investigadores cubanos tienen muchos deseos de implementar el registro y la difusión electrónica de datos. En el hospital universitario Hermanos Ameijeiras de La Habana, el MINSAP ha lanzado un proyecto piloto exploratorio para digitalizar los registros y las firmas de los médicos. “Ese hospital de referencia realiza muchos ensayos clínicos y los registros médicos electrónicos nos ayudarán a adquirir experiencia y eficiencia. Este proceso implica inversiones importantes, pero beneficiará nuestro trabajo clínico”, dice la Dra. Sandra Álvarez, jefa de Control de la Calidad del CENCEC. Las contrapartes internacionales de Cuba también toman en consideración los retos tecnológicos cuando proponen una colaboración, y analizan los programas, la conectividad, los accesos remotos a base de datos y similares que serán necesarios para llevar a cabo los ensayos clínicos. “Esta evaluación aporta desarrollo a proyectos paralelos —el ensayo propiamente dicho, pero también la actualización, el apoyo y el entrenamiento en las tecnologías de la información”, dice Julián Rodríguez del CENCEC. “Estamos dando los primeros pasos en la exploración de este tipo de cooperación

y ciertamente, el disponer de la tecnología adecuada acelerará la posibilidad de conducir ensayos clínicos internacionales en Cuba.”

CONCLUSIONES

Junto con la de Brasil e India, la industria biotecnológica cubana es considerada una de los “tres grandes” de los países del sur. Para maximizar el potencial de este sector y sus productos, Cuba necesita una infraestructura de calidad para los ensayos clínicos basada en los estándares de las Buenas Prácticas Clínicas. Ello llevó a la implementación de requisitos uniformes para el diseño de los ensayos en cuanto a su supervisión, actualización y el obligatorio cumplimiento de las guías éticas, el entrenamiento de especialistas y la mejora en los controles de calidad. Una vez establecidos los requisitos, la nueva estructura aportó las bases para evaluar los tratamientos, las vacunas, y las tecnologías médicas producidos en el país, posicionando a Cuba en condiciones de competir en el mercado mundial. La estrategia de ensayos clínicos ahora establecida, está ayudando al país a mejorar los indicadores y los servicios de salud, así como a cultivar nuevas opciones para la cooperación internacional mediante el fomento de la confianza en sus capacidades para realizar ensayos clínicos. 

NOTAS

1. Para una explicación detallada de esta estrategia, ver “Connecting Science to Population Health: The ‘Closed Loop’ Approach,” by Agustín Lage, MEDICC Rev. 2007 Fall;9(1):48
2. Para una lista completa de las Medallas de Oro de la OMPI otorgadas a productos biotecnológicos cubanos, ver http://www.ocpi.cu/sites/default/files/archivos_a_vincular/medallasoro.pdf
3. Pascual MA, Jimenez G, Torres A, Fors MM, López I. Cuba’s National Clinical Trials Coordinating Center: Emergence, Evolution and Main Results. MEDICC Rev [Internet]. 2010 Apr-Jun [cited 2016 Jun 21];13(1):46–51. Disponible en: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?issue=15&id=184&a=va>
4. Ministry of Public Health (CU). Anuario Estadístico de Salud, 2015. Havana: Ministry of Public Health (CU). 2016.
5. Pascual MA. Los ensayos clínicos en Cuba: Impacto en la biotecnología y en la salud pública [unpublished Master’s thesis]. [Havana]: [place unknown]; 2013.
6. World Health Organization. Cuban experience with local production of medicines, technology transfer and improving access to health. Geneva: World Health Organization; 2015.
7. Suarez G, Cabanas R, Zaldívar M, Garnier T, Iglesias B et al. Clinical Experience with Nimotuzumab in Cuban Pediatric Patients with Brain Tumors, 2005 to 2007. MEDICC Rev [Internet]. 2009 Summer [cited 2016 Jul 17];11(3):27–33. Disponible en: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?issue=9&id=102&a=va>
8. Granma Internacional. Clinical trials of promising Cuban monoclonal antibody expanded. Granma [Internet]. 2016 Apr 7 [cited 2016 Jun 21]. Disponible en: <http://en.granma.cu/cuba/2016-04-07/clinical-trials-of-promising-cuban-monoclonal-antibody-expanded>
9. EFE. Cuba begins 3rd phase of clinical trials of treatment for prostate cancer. EFE [Internet]. 2015 Aug 19 [cited 2016 Jul 4]. Disponible en: <http://www.efec.com/efe/english/life/cuba-begins-3rd-phase-of-clinical-trials-treatment-for-prostate-cancer/50000263-2691573>
10. Rodríguez PC, Rodríguez G, González G, Lage A. Clinical Development and Perspectives of CIMAvax-EGF, Cuban Vaccine for Non-small-cell Lung Cancer Therapy. MEDICC Rev [Internet]. 2010 Winter [cited 2016 Jun 4];12(1):17–23. Disponible en: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?issue=11&id=128&a=va>
11. Gorry C. Cuba’s Complex Respiratory Picture. Lancet Resp Med. 2015 Sep; 3.
12. Lee K. A small boat in a large ocean: One US cancer center’s ongoing journey to bring Cuban cancer vaccines to American patients [PowerPoint presented at the 14th Edition of the Series of Conversations: Cuba in US Foreign Policy]; Havana: 2015 Dec 16.
13. Raices Pérez-Castañeda M. Papel de la organización superior de desarrollo empresarial BioCubaFarma en la concreción dentro de la sociedad cubana

- de proyectos biotecnológicos orientados al beneficio social [PowerPoint]; 2015.
14. Berlanga J, Fernández JI, López E, López PA, del Río A, et al. Heberprot-P: A Novel Product for Treating Advanced Diabetic Foot Ulcer. *MEDICC Rev* [Internet]. 2013 Jan [cited 2016 Jul 3];15(1):11–5. Disponible en: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?issue=23&id=287&a=va>
 15. Reed GA. Let's open the door to Cuba and its promising diabetes treatments. *SF Chronicle* [Internet]. 2016 Mar 17 [cited 2016 Jul 16]. Disponible en: <http://www.sfchronicle.com/opinion/article/Let-s-open-the-door-to-Cuba-and-its-promising-6921055.php>
 16. Arrencibia-Jorge R, Corera-Alvarez E, Chinchilla-Rodríguez Z, de Moya-Anegón F. Scientific output of the emerging Cuban biopharmaceutical industry: a scientometric approach. *Scientometrics*. 2016 May. DOI: 10.1007/s11192-016-2023-1.

Citación sugerida: Gorry C. El ABC de los ensayos clínicos en Cuba. MEDICC Rev. 2016 May-Aug; 18(3)9-14. Disponible en: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?issue=40&id=546&a=va>
