

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Desde la investigación biomédica a la clínica: avances del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos

From biomedical research to the clinic: progress of the National Coordinating Center for Clinical Trials

Martha María Fors López,^I Nancy Costa Castro,^{II} Carmen Viada González,^{III} Orestes Pérez Rodríguez^{IV}

^IEspecialista de II grado en Bioestadística. Máster en Ciencias Farmacología y en Estadística Aplicada. Departamento de Relaciones Internacionales del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de I grado de Medicina General Integral. Máster en Educación Médica. Departamento de Docencia e Investigaciones del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba.

^{III}Licenciada en Cibernética-Matemática. Máster en Estadística Aplicada. Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba.

^{IV}Especialista de I grado de Periodoncia. Máster en Urgencias Estomatológicas. Clínica Estomatológica del municipio Regla. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, encaminado a la eficacia en la evaluación clínica de los productos médico-farmacéuticos y biotecnológicos, así como de equipos cubanos, y atendiendo además a la importancia que tiene para todos los profesionales de la salud conocer los avances científicos-técnicos desarrollados desde su creación en 1991 hasta la actualidad, en busca de la eficacia y la seguridad de los productos que se evalúan bajo el cumplimiento estricto de las normas internacionales y las buenas prácticas clínicas, se realizó la presente revisión, donde se describe la incorporación de las tendencias mundiales más novedosas y su expansión a toda la red nacional. Se trabaja además en elevar el nivel científico-técnico de los profesionales, para lo cual se desarrollan diferentes modalidades de capacitación para toda la red nacional de los ensayos clínicos. Para la realización de este trabajo se consultaron fuentes relacionadas con el tema.

Palabras clave: ensayos clínicos, buenas prácticas clínicas, centro de investigación.

ABSTRACT

The National Coordinating Center for Clinical Trials, aimed at the efficiency in the clinical evaluation of medical-pharmaceutical and biotechnology products, as well as Cuban equipments, and also taking into account the importance for all health professionals to know the scientific-technical advances developed since its creation in 1991 until today, in search of the efficiency and safety of the products that are evaluated under strict

compliance with international standards and good clinical practice, the present review was conducted, in which it is described the incorporation of the latest global trends and their expansion into the national network. The center also works to raise the scientific and technical level of professionals, for which different training modalities are developed for all the national network of clinical trials. For the realization of this work sources related to the subject were consulted.

Key words: clinical trials, good clinical practices, research center.

INTRODUCCIÓN

Durante la última década del siglo XX y la primera del siglo XXI las inversiones en la investigación biomédica han aumentado de forma vertiginosa, con fondos provenientes tanto de instituciones privadas como gubernamentales. Entre el año 1994 y el 2003, por sólo citar un ejemplo, en los Estados Unidos de América el financiamiento destinado a investigaciones biomédicas aumentó. Actualmente, la industria médico-farmacéutica constituye la industria con mayor porcentaje de obtención de fondos, para un 57 por ciento.¹

A pesar de esta inversión, la utilización de nuevas tecnologías destinadas a la salud humana no ha aumentado. Un estudio reciente demostró que el número de terapias médicas lanzadas al mercado mundial fue muy bajo durante los últimos años.

La introducción de descubrimientos científicos en la práctica clínica habitual se ha visto limitada debido a diversos factores, entre los que se encuentra, el costo elevado del desarrollo de nuevas terapéuticas, lo que ha contribuido a abrir una brecha entre los conocimientos científicos y su aplicación en beneficios de los pacientes. Se está gastando mucho más en descubrimientos biomédicos pero obteniendo menos productos con valor comercial.²

En el año 2006, Federal Drug Administration (FDA), agencia reguladora federal de los Estados Unidos de América, hizo un llamado a modernizar el desarrollo de productos médicos a través del documento Critical Path Initiative³ y más tarde la emisión de una lista de “oportunidades” donde se enuncian 76 proyectos con la intención de contribuir a cerrar la brecha entre el rápido surgimiento de avances biomédicos y la lenta introducción de los mismos en los sistemas de salud pública.

Los tópicos relacionados con retos de la salud pública propuestos en este listado incluyen el desarrollo de biomarcadores y modelos de enfermedades (mejores herramientas de evaluación), aceleración de ensayos clínicos (diseños innovadores) y la Bioinformática entre otros.⁴

Específicamente, el desarrollo de nuevos fármacos es un proceso complejo, siendo uno de sus componentes fundamentales la evaluación clínica de estos compuestos. En este proceso se han introducido, en los últimos años, tecnologías avanzadas de diversa índole con el objetivo disminuir el tiempo que media entre el descubrimiento de un compuesto utilizable para la salud humana y su comercialización.

La etapa de estudios clínicos se ha convertido en la más costosa y larga de este proceso y constituye una prioridad de la industria farmacéutica y biotecnológica disminuir tanto el tiempo como dichos costos. El costo promedio para poner un producto de este tipo en el mercado se estima en \$ 802 millones de dólares, incrementándose en una tasa anual del 7.4 %.⁵

Países como Cuba, que enfrentan problemas económicos y donde los recursos financieros son escasos, es obligatorio encontrar y adoptar nuevas formas de realizar los ensayos clínicos, cumpliendo además con las normas de calidad exigidas en el ámbito internacional, pero en nuestro contexto.

En los próximos años, la necesidad de seguir desarrollando nuestros propios productos farmacéuticos y equipos médicos continuará aumentando. Las crecientes demandas reguladoras, nuevas modalidades de tratamientos y el ambiente competitivo, también acelerarán la demanda en este campo.

Se realizó el este trabajo de revisión con el objetivo de describir los principales avances del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) y su Red Nacional de Coordinación en relación al diseño y conducción de los ensayos clínicos, así como las principales líneas de trabajo coordinados por esta institución, dedicado a todos los profesionales de la salud, y muy especialmente, a quienes laboran en éste perfil en la red nacional,

Se revisaron artículos científicos publicados, capítulos de libros de texto y de otros documentos internacionales y artículos registrados en los sitios web relacionados con el tema de la conducción de los ensayos clínicos, así como los informes técnicos realizados en el centro desde sus inicios.

DESARROLLO

El CENCEC, es una institución subordinada al Ministerio de Salud Pública de Cuba, siendo uno de sus objetivos el asegurar la evaluación clínica de los productos médico-farmacéuticos y biotecnológicos en el diseño y conducción de ensayos clínicos para la evaluación de nuevos tratamientos farmacéuticos, biotecnológicos y equipos médicos, para la creciente industria de la Biotecnología y Farmacéutica en el país, donde es necesario aplicar conceptos novedosos y conocer las tendencias actuales en el campo de los ensayos clínicos, así como propiciar la integración al proceso de desarrollo de fármacos de disciplinas como la Farmacocinética, la Farmacodinamia, la Toxicocinética y la Estadística, que brindan un enfoque más racional a la evaluación de nuevos productos.⁶

Un aspecto importante para el desarrollo de los ensayos clínicos en Cuba, ha sido la continuada relación con expertos internacionales en diferentes disciplinas como la Oncología, la Farmacología Clínica, la Estadística aplicada a los ensayos clínicos y la Psiquiatría, lo que ha aportado conocimientos científicos importantes que han contribuido al perfeccionamiento de los ensayos clínicos en estas especialidades y por consiguiente al desarrollo de la institución como centro rector de ésta actividad.

Los ensayos clínicos constituyen experimentos controlados que se utilizan para evaluar la seguridad y eficacia de tratamientos o intervenciones contra enfermedades y problemas de salud de cualquier tipo; así como para determinar efectos farmacológicos, farmacocinéticos o farmacodinámicos de nuevos productos terapéuticos, incluyendo el estudio de sus reacciones adversas.

La utilización de seres humanos en la investigación clínica está bien establecida, existiendo varios documentos que son obligatorios revisar cuando se decide diseñar ensayos clínicos, como son la Declaración de Helsinki y el Código de Nuremberg, donde se define que incluir pacientes en estudios con diseño inadecuado es una violación de estos principios de la ética.⁷

Las instituciones de salud de nuestro país y sus Comités de Ética para la Investigación Clínica se han propuesto funcionar según las normas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC)⁸ y de otras guías internacionales. El CENCEC ha diseñado cursos específicos para miembros de estos comités y así poder dar respuesta al movimiento que se llevado a cabo en nuestro país para alcanzar los estándares internacionales que rigen la evaluación de nuevos productos terapéuticos en el mundo.

La aplicación de normas de Buenas Prácticas, en general, y de algunas guías internacionales de reciente emisión para la realización de tareas necesarias y afines a la evaluación de nuevos fármacos, ha sido también posible por el intercambio de experiencias con diversos expertos cubanos y extranjeros.

Se ha desarrollado un proyecto ramal para lograr la acreditación de los sitios clínicos del Sistema Nacional de Salud involucrados en los estudios que se coordinan junto al Buró Regulatorio Cubano y se han implementado mecanismos para la preparación y acreditación de los mismos y garantizar el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas.

El monitoreo de los ensayos clínicos, actividad fundamental para garantizar este cumplimiento, también ha elevado su calidad no sólo por los monitores, algunos de los cuales han podido alcanzar certificación internacional, sino por el aumento del conocimiento de los investigadores clínicos de la Red Nacional que coordinamos y que se sustenta en el Sistema Nacional de Salud Pública.⁹

La adopción de diseños estadísticos innovadores que permitan protocolos aceptables con ensayos más pequeños pero más inteligentes y el uso de técnicas estadísticas que permitan reducir el número de sujetos involucrados y que a su vez brinden información útil, es un reto para la institución.¹⁰⁻¹²

El uso de los diseños estadísticos adaptativos, es una realidad cercana, que permitirá acelerar la introducción de los resultados científicos de los ensayos clínicos en la práctica médica.¹³⁻¹⁵

Otro aporte significativo al trabajo del CENCEC en los últimos años, ha sido la implementación de un proyecto con el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Dalhousie, para cuyo objetivo fundamental ha sido elevar la capacidad de nuestros

investigadores en el diseño y conducción de ensayos clínicos, para evaluar terapias psico-farmacológicas, lo que además ha permitido elevar la calidad de la atención médica en esa área terapéutica.

Se ha incursionado además en el estudio de los factores que enlentecen el período de inclusión así como en las búsquedas de soluciones a este problema que es considerado como una de las limitaciones fundamentales que confrontan la ejecución los ensayos clínicos a nivel internacional.

En Cuba ha sido posible debido al sistema fortalecido y bien estructurado de la asistencia médica, la Atención Primaria de Salud, que existe en todo el país, con la participación de un especialista de formación en Medicina General Integral y un equipo médico que trabaja en la promoción, prevención, curación y rehabilitación no sólo del paciente, sino de la familia y la comunidad, abarcando de forma integral a todo los integrantes en su contexto socio-cultural, al ser humano un ser biopsico-social, y donde además se atienden a grandes grupos de pacientes, existiendo los registros donde se hallan bien caracterizados, reflejado en las fichas familiares e historias clínicas de los Consultorios Médicos de la Familia, lo cual ha sido una oportunidad y una rápida solución, ya que constituyen fuentes de posibles sujetos a incluir en las investigaciones, fundamentalmente en el logro del ritmo adecuado de inclusión necesario de los estudios.

El movimiento de reformas para estrechar la brecha investigación práctica ha inducido a la utilización de nuevas formas de prevenir, diagnosticar y tratar problemas de salud transformando los avances en beneficios para los pacientes.

El desarrollo de aplicaciones informáticas para los ensayos clínicos también ha sido prioridad, la entrada remota de datos ofrece una posibilidad de ahorro de tiempo y un aumento de la calidad del mismo.

La terminación en el año 2008, del Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos, liderado por el CENCEC e INFOMED, constituye un logro importante para la transparencia de los ensayos clínicos cubanos.

Una de las áreas en que más se ha profundizado por parte de los especialistas del centro, ha sido en la evaluación de novedosas terapias para el tratamiento del cáncer en diversas localizaciones y estadios.

El trabajo conjunto de esta institución con diferentes centros de investigación de nuestro país, así como su relación con otros países, le ha permitido la consolidación de esta experiencia. Más del 90 % de los estudios que se coordinan y desarrollan de forma conjunta se realizan para evaluar nuevos compuestos para el tratamiento esta patología, la cual constituye un problema de salud para Cuba y el mundo.¹⁶

Desde el año 2004 hasta la actualidad, la calidad en los diseños en Oncología ha mejorado ostensiblemente, debido al entrenamiento nacional e internacional del personal de la red de coordinación en diversas materias relativas a este campo, así

como en tecnologías de apoyo a los ensayos clínicos y por la posibilidad de entrenamiento de investigadores de nuestro país a través de la realización de proyectos internacionales con el apoyo financiero de la Unión Internacional de Lucha contra el Cáncer (UICC) en su modalidad de Transferencia de Tecnologías (ICRETT).¹⁷

El papel de la imagenología en las Ciencias Médicas se expande constantemente y como consecuencia, la necesidad del archivo de imágenes y de mecanismos para compartirlas en los ensayos clínicos también está evolucionando.¹⁸

Las técnicas modernas de imagenología se utilizan cada vez con mayor frecuencia durante la evaluación de fármacos oncológicos en los ensayos clínicos, sobre todo la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética que actualmente han establecido un papel central en el manejo del paciente oncológico.¹⁹⁻²⁰

Los avances en terapias oncológicas han permitido prolongar la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad en muchos de los pacientes que padecen cáncer. Este nuevo escenario ha creado nuevos retos para el profesional médico encargado de tomar y analizar las imágenes radiológicas y las evidencias que aportan las imágenes médicas al diagnóstico, estadiamiento y seguimiento de lesiones en oncología es de gran relevancia.²¹ Los intentos de la definición de la respuesta objetiva a una terapia anti-cáncer en un tumor se realizaron a principios de la década del 60.^{22,23}

En 1979, la Organización Mundial de la Salud (OMS) introdujo los criterios de respuesta de tumores sólidos para evaluar productos quimioterapéuticos, aunque sin especificar protocolos de imagen, por lo que posteriormente muchos grupos propusieron modificaciones que terminaron generando confusión.^{24,25}

La evaluación de las imágenes deben realizarse de forma no sesgada, confiable, precisa y reproducible y consistente de forma tal que sea aceptada por las agencias reguladoras y para esto generalmente la evaluación de realizada de forma centralizada.²⁶

Los especialistas seleccionados para participar en los ensayos clínicos juegan un papel importante en el aseguramiento de la inclusión en el estudio de sujetos adecuados. Una mala inclusión o malas evaluaciones de las imágenes afectan el tamaño de muestra y por tanto la potencia estadística del estudio, afecta además el número de pacientes evaluables y puede crear problemas legales y éticos, así como aumentar los costos del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Suzuki C, Jacobson H, Hatschek T, Torkzad MR, Boden K, Erikson-Alm Y, et al. Radiologic measurements of tumor response to treatment: practical approaches and limitations. *Radiographics* [Internet]. 2008 [citado 20 Jul 2012];28(2). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349443>
2. Vannier MW, Summers RM. Sharing images. *Radiology* 2003; 228:23–5.
3. Vannier MW, Staab EV, Clarke LP. Cancer imaging informatics workshop report from the biomedical imaging program of the National Cancer Institute. *Acad*

- Radiol [Internet]. 2003 Jul [citado 20 Jul 2012];10(7). Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12862290>
4. Lazcano E, Salazar E, Gutiérrez P, Angeles A, Hernández A, Viramontes JL. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. Salud Pública Méx [Internet]. 2004 [citado 20 Jul 2012];46(6). Disponible en:
<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=10646610>
 5. Food and Drug Administration. Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Technologies [Internet]. Maryland: U.S. Department of Health and Human Services; 2004 [citado 20 Jul 2012]. Disponible en:
<http://www.who.int/intellectualproperty/documents/en/FDAproposals.pdf>
 6. International cancer technology transfer fellowships (ICRETT) [Internet]. Geneva: UICC; 2013 [citado 20 Jul 2012]. Disponible en:
<http://www.uicc.org/fellowships/technology-transfer>
 7. Ministerio de Salud Pública. Buenas prácticas clínicas. La Habana: MINSAP; 1995.
 8. CIARM. Normas de buenas prácticas clínicas [Internet]. EUA: Grupo Experto de Trabajo de la Conferencia Internacional de Armonización; 1997 [citado 20 Jul 2012]. Disponible en:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073128.pdf>
 9. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects [Internet]. Finland: WMA General Assembly; 2008 [citado 20 Jul 2012]. Disponible en:
<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>
 10. Chang M, Chow S, Pong A. Adaptive designs in clinical research-Issues, opportunities, and recommendations. Journal of Biopharmaceutical Statistics [Internet]. 2006 [citado 20 Jul 2012];16(3). Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16724486>
 11. Posch M, Bauer P, Brannath W. Issues in designing flexible trials. Statist Med [Internet]. 2003 [citado 20 Jul 2012];22(6). Disponible en:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sim.1455/abstract>
 12. Schuchman M. Commercializing clinical trials risks and benefits of the CRO Boom. N Engl J Med [Internet]. 2007 [citado 20 Jul 2012];357(14). Disponible en:
<http://ctcorlab.mgh.harvard.edu/shuchman-2007-1203.pdf>
 13. Müller H-H, Schäfer H. Adaptive group sequential designs for clinical trials: combining the advantages of adaptive and of classical group sequential procedures. Biometrics [Internet]. Sept 2001 [citado 20 Jul 2012];57. Disponible en:
<http://www.jstor.org/discover/10.2307/3068429?uid=368052871&uid=3737824&uid=2&uid=368052821&uid=3&uid=5911496&uid=67&uid=62&sid=21103544715523>
 14. Tsiatis A, Mehta C. On the inefficiency of the adaptive design for monitoring clinical trials. Biometrika [Internet]. 2003 [citado 20 Jul 2012];90(2). Disponible en:
<http://www.cytel.com/papers/AdaptiveDesign.pdf>
 15. Moses H, Dorsey ER, Matheson HM, Thier SO. Financial anatomy of biomedical research. JAMA [Internet]. Sept 2005 [citado 20 Jul 2012];294(11). Disponible en:

- <http://allhealth.org/briefingmaterials/FinancialAnatomyofBiomedicalResearch-411.pdf>
16. Hasegawa M, Sone S, Takashima S. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *British Journal of Radiology* [Internet]. 2000 [citado 20 Jul 2012];73(876). Disponible en:
<http://www.birpublications.org/doi/pdf/10.1259/bjr.73.876.11205667>
 17. Lang T. Adaptive trial design: could we use this approach to improve clinical trials in the field of global health?. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. Dec 2011 [citado 20 Jul 2012];85(6). Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3225172/>
 18. Peck CC, Barr WH, Benet LZ, Collins J, Desjardins RE, Furst DE, et al. Opportunities for integration of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and toxicokinetics in rational drug development. *J Pharm Sci* [Internet]. 1992 [citado 20 Jul 2012];81(6). Disponible en:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jps.2600810630/abstract>
 19. Hann LE, Winston CB, Brown KT, Akhurst T. Diagnostic Imaging Approaches and Relationship to Hepatobiliary Cancer Staging and Therapy. *Seminars in Surgical Oncology* [Internet]. Oct 2000 [citado 20 Jul 2012];19(2). Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11126385>
 20. FDA. Critical Path Opportunities Report [Internet]. 2006 [citado 20 Jul 2012]. Disponible en:
<http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/UCM077254.pdf>
 21. Zubrod CG, Schneiderman SM, Frei E III, Brindley C, Gold GL, Schnider B, et al. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and thiophosphamide. *J Chronic Dis* 1960;11:7–33.
 22. Gehan E, Schneidermann M. Historical and methodological developments in clinical trials at the National Cancer Institute. *Stat Med* [Internet]. 1990 [citado 20 Jul 2012];9(8). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2218190>
 23. Palmer MK. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. *Br J Cancer* [Internet]. Mar 1982 [citado 20 Jul 2012];45(3). Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2010938/pdf/brjcancer00438-0161b.pdf>
 24. Mazumdar M, Smith A, Schwartz LH. A statistical simulation study finds discordance between WHO criteria and RECIST guideline. *J Clin Epidemiol* [Internet]. Apr 2004 [citado 20 Jul 2012];57(4). Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15135836>
 25. Backgrounder. How new drugs move through the development and approval process [Internet]. Boston: Food and Drug Administration; 2001 [citado 20 Jul 2012]. Disponible en http://csdd.tufts.edu/files/uploads/how_new_drugs_move.pdf
 26. Weissleder B, W. R. In Vivo Imaging of Gene Expression. *Academic Radiology* 2001;8:15–23.

Recibido: 10 de mayo de 2013.

Aprobado: 15 de julio de 2013.

Martha María Fors López. Especialista de II grado en Bioestadística. Máster en Ciencias Farmacología y en Estadística Aplicada. Departamento de Relaciones Internacionales del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba. E-mail: mfors@infomed.sld.cu