

TITULO:
**EXPERIENCIAS EN LA CONDUCCION DE UN ENSAYO CLINICO EN
ATENCION PRIMARIA DE SALUD EN VILLA CLARA, CUBA.**

**EXPERIENCES IN THE CONDUCTION OF A CLINICAL TRIAL IN PRIMARY
ATTENTION IN VILLA CLARA, CUBA.**

Autores: Dr. Ramón Ortiz Carrodegua¹, MSc. Geidy Lorenzo Monteagudo², Dra. Cintia Rodríguez³, Dr. Menelio Norvel Noriega⁴, Dra. Migdalia Rodríguez Rivas⁵, Dra. María Cecilia García Granela⁶, Dra. Maritza Artilles Morales⁷, Dra. Nieves del Carmen de la Barca⁸, Dra. Maribel Alonso Ledo⁹,

Instituciones: ¹ Hospital “Celestino Hernández Robau”, ² Centro de Inmunología Molecular (CIM), ³ Policlínico “José Ramón León Acosta”, ⁴ Policlínico “Marta Abreu”, ⁵ Centro Provincial Coordinador de Ensayos Clínicos, ⁶ Policlínico “Roberto Fleites”, ⁷ Policlínico “XX Aniversario” ⁸ Policlínico “Chiqui Gómez”, ⁹ Policlínico “Santa Clara”

Email: geidylm@hchr.vcl.sld.cu

Teléfono: 042 279442

Modalidad: Mesa Redonda

Simposio: **EDUMED.** Desarrollo de los sistemas de investigación e innovación tecnológica en salud.

Medios requeridos: Data Show

RESUMEN

Introducción: En el año 2010, el Centro de Inmunología Molecular extendió los Ensayos Clínicos al nivel Primario de Atención, con la evaluación de la vacuna terapéutica CIMAvax EGF, registrada para el tratamiento de pacientes con tumores avanzados de pulmón. Este trabajo tiene como **Objetivo:** exponer las experiencias en la conducción del Ensayo Clínico con la vacuna CIMAvax EGF en Atención Primaria de Salud en Villa Clara. **Materiales y Métodos:** Se diseñó un programa de capacitación en Buenas Prácticas Clínicas y Oncología. Se seleccionaron los sitios de investigación utilizando listas de chequeo que evaluaron condiciones recogidas en las guías de la Conferencia Internacional Armonización (ICH) y la Regulación 165: 2000 del CECMED, Cuba. Se identificaron el equipo de coordinación del ensayo y los elementos o acciones de integralidad en la atención al paciente en la localidad. Se definieron los roles para la conducción de un ensayo en este

escenario y se coordinaron la realización de las pruebas diagnósticas y la distribución de la vacuna. **Resultados:** Se capacitaron médicos, farmacéuticos, enfermeros y especialistas de laboratorio clínico. Se seleccionaron 6 policlínicos de Santa Clara para participar en el estudio. Se incluyeron 162 pacientes los cuales alcanzaron una media y mediana de supervivencia de 10,66 y 8,06 meses, respectivamente. No se presentaron eventos adversos serios tras la administración de la vacuna. Se obtuvo mejora en la calidad de vida de los pacientes. **Conclusiones:** La Atención Primaria posee condiciones que permiten la adecuada conducción de Ensayos Clínicos, los cuales redundan en el mejoramiento de la calidad de la asistencia médica y benefician la calidad de vida de los pacientes.

SUMMARY

Introduction: In 2010, the Center of Molecular Immunology, extended clinical trials to the primary attention health level by means of the evaluation of the therapeutic vaccine CIMAvax EGF, registered for the treatment of late lung tumors. The **objective** of this investigation is to show the experiences in the conduction of a clinical trial with CIMAvax EGF vaccine in the primary attention health level in Villa Clara. **Materials and Methods:** A Good Clinical Practices and Oncology training program was designed. There were selected the investigation sites using checking lists according to the requirements of International Conference of Harmonization (ICH) and Regulation No. 165:2000 from Cuban Regulatory Agency (CECMED). The coordinating clinical trial team and the elements or actions of integrality in patient's attention in his locality were identified. The roles for the conduction of a clinical trial in this scenario were also defined and there were coordinated the diagnostic test execution and the distribution of the vaccine. **Results:** there were trained medical doctors, pharmacists, nurses and clinical laboratory specialists. 6 policlinics of Santa Clara were selected to participate in the study. 162 patients were included in the study which reached an survival average and median of 10,66 and 8,06 months respectively. There were no important adverse effects after the administration of the vaccine. It was reached an increase in the quality of life of the patients. **Conclusions:** primary attention health level has the conditions which allow an adequate conduction of clinical trials which are intended to ameliorate the quality of medical assistance and benefit the quality of life of patients.

INTRODUCCION

La vacuna terapéutica CIMAvax EGF, producida por el Centro de Inmunología Molecular, es un logro de industria biotecnológica cubana. Su mecanismo de acción se basa en la estimulación del sistema inmune para la producción de anticuerpos contra el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), sobre expresado en pacientes con algunos tipos de tumores de pulmón. Está indicada en aquellos pacientes portadores de cáncer de pulmón de células no pequeñas, en estadios avanzados (IIIb/IV), que hayan concluido la primera línea de terapia oncoespecífica, constituyendo la primera vacuna registrada en el mundo para esta indicación^{1,2}.

La experiencia clínica con la vacuna EGF se inició en 1995, y hasta la fecha se han concluido 5 ensayos fase I/II en Cuba, 2 ensayos controlados fase II (uno en Cuba y otro en Canadá / Inglaterra), se encuentran en curso un ensayo fase III (Cuba) en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados y un ensayo fase II controlado (Cuba) en pacientes con cáncer de próstata hormona-refractario^{1- 3}. Durante todo este tiempo, más de 300 pacientes han recibido la vacunación con este producto, el cual ha demostrado ser seguro, inmunogénico e incrementar la supervivencia de los mismos, con buena calidad de vida, todo lo cual posibilitó la obtención de su registro por el Autoridad Reguladora Cubana (CECMED) desde al año 2008.

El tratamiento del cáncer con biológicos, como es el caso de la vacuna terapéutica CIMAvax EGF, puede contribuir a prolongar significativamente el tiempo de sobrevida de los pacientes y su calidad de vida, aproximando el curso fatal de esta enfermedad al curso de las enfermedades crónicas no transmisibles, donde el paciente hace su tratamiento de por vida, es dispensarizado y monitoreado directamente en el nivel de Atención Primaria de Salud, con un seguimiento de interconsultas y atención especializada periódica en el nivel superior de asistencia médica.

Teniendo en cuenta estas condiciones, el Centro de Inmunología Molecular decidió por vez primera, conducir un ensayo clínico para evaluar la seguridad de esta vacuna en Atención primaria de Salud, por lo que el objetivo de nuestro trabajo es: exponer las experiencias en

la conducción del Ensayo Clínico con la vacuna CIMAvax EGF en Atención Primaria de Salud en Villa Clara.

MATERIALES Y METODOS

Programa de Capacitación:

Se aplicaron encuestas a los integrantes de los equipos de investigación propuestos para participar en el ensayo, con vistas a determinar las necesidades de capacitación de los mismos. Teniendo en cuenta sus resultados, se diseñó un programa de capacitación dividido en dos etapas: una primera antes del inicio el Ensayo Clínico (EC) y una segunda etapa, después de comenzado el mismo. En la primera etapa se concibió la impartición de 4 cursos por parte de la Cátedra Multidisciplinaria de Ensayos Clínicos, perteneciente a la Universidad Médica de Villa Clara: Curso Básico de EC para Investigadores, Curso Básico de EC para personal de enfermería, Curso de EC en Oncología y Curso de actualización en Imagenología. Por otra parte, se diseñaron un Curso Básico de Manejo del Paciente Oncológico y un entrenamiento en administración y manejo del Producto en Investigación (PI), por los especialistas y enfermeros de investigación del Hospital “Celestino Hernández Robau”

En la segunda etapa se concibió la impartición de 5 cursos: Buenas Prácticas de Laboratorio Clínico en la investigación, Curso Básico de Ensayos Clínicos para Directivos, Curso de Buenas Prácticas Clínicas para Farmacéuticos de la Investigación Clínica, Curso de Ensayos Clínicos en Oncología y Curso de Eventos Adversos en Ensayos Clínicos.

Selección de los sitios de investigación:

Se visitaron los 6 policlínicos del Municipio Santa Clara. Se explicaron las características del ensayo al personal directivo de cada institución y se indagó sobre su disposición de participar en el mismo. Se revisaron las condiciones de cada policlínico para ejecutar la investigación, utilizando listas de chequeo que evaluaron requerimientos establecidos en las guías de la Conferencia Internacional Armonización (ICH) y la Regulación 165: 2000 del CECMED^{4, 5}.

Definición de roles y acciones de integralidad en la atención del paciente en APS.

Se identificaron los roles de cada uno de los integrantes del equipo de investigación en este nuevo escenario. Se definieron, además, acciones de integralidad en la atención al paciente que comprendieron: atención psicológica a pacientes y familiares, trabajo social, atención estomatológica, de rehabilitación y otra requerida por los pacientes.

RESULTADOS Y DISCUSION

Programa de capacitación

En las encuestas aplicadas se obtuvo que ninguno de los integrantes de los equipos de investigación propuestos habían participado en ensayos clínicos anteriores, por lo que carecían de conocimientos de Buenas Prácticas Clínicas. Por otro lado, los especialistas en MGI que asumirían la responsabilidad del ensayo en cada policlínico, carecían de los conocimientos básicos en oncología, requeridos para la adecuada atención de estos pacientes.

En los cursos y entrenamientos impartidos antes de inicio del ensayo se capacitaron 211 investigadores, entre especialistas, enfermeros y técnicos. Esto garantizó que los mismos contaran con los conocimientos básicos de Buenas Prácticas Clínicas y Oncología, que les permitieran asumir la responsabilidad del correcto desarrollo del ensayo^{4,5} (Tabla 1).

Tabla 1. Resultados del Programa de Capacitación antes de inicio del EC

Nombre del curso	Fecha de impartido	No. de Participantes
Curso Básico de EC para enfermeros	Enero – Febrero 2010	39
Curso Básico de EC para investigadores	Marzo – Abril 2010	24
Curso de EC en Oncología	Marzo-Abril 2010	42
Actualización en Imagenología	Marzo 2010	7
Manejo del paciente oncológico	Abril-Junio 2010	24
Entrenamiento en administración del Producto en investigación	Junio 2010	12
Total		211

Fuente: Registro de capacitación de la Cátedra Multidisciplinaria de EC de Villa Clara

En una segunda etapa, durante la conducción del EC, se continuó el proceso capacitación, con el objetivo de completar la preparación del resto del equipo de investigación y adiestrar a los investigadores de nueva incorporación. En este caso fueron capacitados 69 investigadores (Tabla 2).

Tabla 2. Programa de Capacitación durante la conducción del EC

Nombre del curso	Fecha de impartido	No. De participantes
Buenas Prácticas de Laboratorio Clínico en la investigación	Oct-Nov 2012	28
Curso de Ensayos Clínicos para directivos (2 ediciones)	Nov-Dic 2010 Nov-Dic 2011	19
Buenas Prácticas Clínicas para Farmacéuticos de investigación Clínica (2 ediciones)	Nov-Dic 2010 Feb-Marzo 2012	9
Curso Básico para investigadores (2 ediciones)	Feb-Marzo 2011 Mayo-Junio 2012	4
Curso de Ensayos Clínicos en Oncología	Mayo-Junio 2011	2
Eventos Adversos en Ensayos Clínicos	Nov-Dic 2011	7
Total		69

Fuente: Registro de capacitación de la Cátedra Multidisciplinaria de EC de Villa Clara

Selección de los sitios de investigación

Internacionalmente los centros hospitalarios lideran la realización de ensayos clínicos, ya que generalmente en ellos la infraestructura y los recursos humanos son más favorables^{6,7}. Nuestro país no está exento de esta situación y hasta la fecha la mayor cantidad de estos estudios se llevan a cabo en el nivel secundario de atención. Con este ensayo, el Centro de Inmunología Molecular extiende por vez primera la conducción de sus ensayos clínicos al nivel primario de atención, tomando en consideración las condiciones favorables de las que han sido dotadas las instituciones de Atención Primaria en los últimos años y las características intrínsecas de este nivel de atención.

Durante el proceso de selección de los sitios de investigación se pudo constatar el alto nivel tanto de los investigadores que estarían al frente del ensayo en cada sitio clínico, como del resto de equipo de investigación. Los especialistas en MGI y el resto del personal técnico y de enfermería, mostraron evidencias de su elevada competencia y experiencia técnica.

Durante las visitas se pudo constatar que los policlínicos poseían locales con adecuadas condiciones para la administración del producto de investigación, la observación de los pacientes y el enfrentamiento a eventos adversos serios. En los casos en que no existieran, se coordinó con la dirección de las instituciones el acondicionamiento de archivos con seguridad para conservar la documentación. Por otra parte, en las visitas a las farmacias y

los almacenes de medicamentos se pudo observar la existencia de condiciones apropiadas para la conservación y manejo del PI.

En todos los centros no se contaba con el equipamiento y reactivos necesarios para la realización de todos los exámenes de laboratorio clínico requeridos por el Protocolo, por lo que se coordinó la ejecución de estos exámenes en las instituciones que tuvieran estos recursos.

De igual forma, no todos contaban con los medios diagnósticos ni el personal especializado para la realización de los estudios imagenológicos, para lo cual se realizaron similares coordinaciones.

Teniendo en cuenta estos resultados se consideró que los 6 policlínicos del municipio Santa Clara tenían condiciones para incorporarse al estudio.

Definición de roles

Al igual que en otros centros similares del mundo, es conocida la elevada presión asistencial existente en un centro de salud de Atención Primaria. La atención a los pacientes constituye, sin dudas, su función principal; por lo que la investigación es relegada a un segundo plano⁶⁻⁸.

En este escenario, el especialista en MGI al frente del ensayo debió asumir dualidad de roles: Investigador Responsable y Coordinador de la Investigación Clínica (CIC)^{4, 5}, ya que este segundo rol aun no esta establecido en las instituciones de Atención Primaria. Tomando esto en consideración, para lograr la conducción exitosa del ensayo, fue necesaria la reorganización del fondo de tiempo dedicado a la asistencia y a la investigación de los investigadores responsables en cada sitio, dicha coordinación fue realizada con las instituciones municipales y provinciales del sistema de salud.

Se definieron, además, los integrantes del equipo de coordinación del ensayo a nivel municipal, encabezados por el investigador principal, la representación territorial del centro promotor y el representante del centro coordinador provincial de ensayos clínicos. En ellos recayó la coordinación entre los equipos de investigación de los 6 policlínicos.

Acciones de integralidad en la atención al paciente en APS

Como fortaleza de las instituciones de APS, se identificó la existencia de un Grupo Básico de Trabajo (GBT), equipo multidisciplinario que posibilitó, planear acciones de integralidad en la atención del paciente con cáncer. Además de la aplicación por los psicólogos de las Encuestas de Calidad de requeridas por le Ensayo, se concibió la ayuda psicológica más extensa a pacientes y familiares. El trabajador social de este grupo, se encargó de gestionar cualquier necesidad social de los pacientes con menores ingresos y condiciones familiares desfavorables. De igual forma se coordinaron acciones para la atención estomatológica u otra requerida por los mismos.

Esta posibilidad de brindar una atención más personalizada a los pacientes, es una de las principales fortalezas de la conducción de EC en Atención Primaria, a diferencia del nivel de atención especializado, donde nos es posible realizar similares acciones.

Principales resultados del ensayo:

Se incluyeron 162 pacientes en la provincia, de los 869 incluidos en el país, constituyendo la segunda provincia en inclusión de pacientes. Los mismos alcanzaron medias y medianas de supervivencia de 10,66 y 8,06, respectivamente. Esta supervivencia es equivalente a la obtenida con el uso de Quimioterapia de segunda línea en el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (docetaxel: 7.5 meses, pemetrexed: 8.3 meses)⁹.

La administración de la vacuna ha sido bien tolerada. No han existido eventos adversos serios relacionados con el producto de investigación.

Los pacientes, de forma general, han mostrado buena calidad de vida, relacionados con la posibilidad de tener: mejor control de los síntomas de su enfermedad, mejor accesibilidad a la atención médica, mejor resolutive de los recursos médicos necesarios para su cuidado y tratamiento, posibilidades de recibir atención multidisciplinaria, recibir atención a los aspectos psicológicos de él y su familia, mejor manejo en su cuidado paliativo, así como un mayor compromiso del equipo de su área de salud (Consultorio Médico y Policlínico).

CONCLUSIONES

La Asistencia Primaria de Salud en la provincia Villa Clara muestra condiciones adecuadas para la conducción exitosa de ensayos clínicos de rigor, por lo que se considera importante su mayor incorporación y consolidación en la ejecución de este tipo de investigaciones.

La conducción de estos ensayos repercute favorablemente en la superación profesional de los especialistas y técnicos implicados, en la calidad de la asistencia brindada a los pacientes y por consiguiente en la calidad de vida de los mismos.

BIBLIOGRAFIA

1. Gonzalez, G., Crombet, T., Neninger, E., Viada, C., and Lage, A. Therapeutic vaccination with epidermal growth factor (EGF) in advanced lung cancer: analysis of pooled data from three clinical trials. *Hum Vaccin*. 2007, 3: 8-13.
2. Neninger E., García B., Crombet T., Viada C., Pereda S., Leonard I., Mazorra Z., Fleites G., González M., Wilkinson B., González G., Lage A. Combining an EGF-based cancer vaccine with chemotherapy In advanced non small cell lung cancer. *JIT* 2008 (Submitted).
3. Neninger E., de la Torre A., Osorio M. Catalá M., Bravo I., Mendoza M., Abreu A., Acosta S., Rives R., del Castillo C., González M., Viada C., García B., Crombet T., González G., Lage A. Phase II Randomized Controlled Trial of an Epidermal Growth Factor Vaccine in Advanced NSCLC. *JCO* 2008 26(9) 1462-68.
4. ICH. Guía tripartita armonizada para la buena práctica clínica (BPC). Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm073128.pdf>. Accedido: enero/2012
5. Ministerio de Salud Pública. Directrices sobre buenas prácticas clínicas en Cuba. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. La Habana, 2000.
6. Fernández I. ¿Investigación en atención primaria? *Aten Primaria* 2003; 31: 281-284.
7. Pérez Castán J.F Gómez González C. Promoción de proyectos de investigación y facilitadores de su aplicabilidad. Documentos de opinión para Atención Primaria: La investigación clínica en atención Primaria. Ed. IM&C, S.A. 2005: 42-60
8. Marshall Godwin¹, Lucia Ruhland¹, Ian Casson¹, Susan MacDonald¹, Dianne Delva¹, Richard Birtwhistle. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. *BMC Medical Research Methodology* 2003, 3:28. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/3/28>. Accedido: junio 2012.
9. Sridhar SS, Seymour L, Shepherd FA. Inhibitors of epidermal-growth-factor receptors: a review of clinical research with a focus on non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. Jul;4(7):397-406.2003

Memorias Convención Internacional de Salud Pública. Cuba Salud 2012.
La Habana 3-7 de diciembre de 2012

ISBN 978-959-212-811-8