Acciones del Sistema Nacional de Salud cubano para las investigaciones clínicas durante la pandemia por la COVID-19

Rodríguez Álvarez J[1], Arteaga García A[1], Amoroto Roig M[1], Arteaga Cantón S[1], Álvarez Guerra S[1], Jiménez Rivero G[1], Morales Suárez IR[2]
1 Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana (Cuba)
2 Dirección de Ciencia y Técnica. Ministerio de Salud Pública. La Habana (Cuba)

Fecha de recepción: 30/09/2020 - Fecha de aceptación: 21/10/2020
DOI: http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20220001000015

RESUMEN
Introducción: La infestación y mortalidad ocasionada por el coronavirus Sarv-Cov-2 (COVID-19) generó que los sistemas de salud desarrollaran acciones para promover nuevas investigaciones clínicas encaminadas a contar con esquemas de tratamientos efectivos, para un mejor manejo de esta enfermedad.
En Cuba, con la existencia antes de la pandemia, de un plan de ensayos clínicos y la necesidad de promover nuevos, para hacer frente a la COVID-19; se propuso la elaboración de un sistema de acciones encaminadas a preservar la calidad de los mismos.
Objetivo: Describir las principales acciones desarrolladas, por el Sistema Nacional de Salud cubano, para el desarrollo de las investigaciones clínicas durante la pandemia.
Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica en los principales sitios web regulatorios y vinculados con el tema de investigaciones clínicas en etapa de pandemia por la COVID-19. Los resultados alcanzados se tuvieron en cuenta para proponer un sistema de acciones propio, encaminado a respaldar los ensayos clínicos.
Resultados: Se establecieron acciones en tres líneas de trabajo: el respaldo ético, los requerimientos regulatorios para las modificaciones a los estudios en curso y nuevos y para el control de los ensayos clínicos. El sistema de trabajo quedó conformado por 29 acciones encaminadas a que los ensayos clínicos tuvieran un respaldado ético, cumplieran con los requerimientos regulatorios en cuanto a los aspectos metodológicos, de diseño y de control para garantizar el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas.

Palabras clave: **Acciones, investigaciones clínicas, COVID-19.**

Actions of the Cuban National Health System for clinical investigations during the COVID-19 pandemic

SUMMARY
Introduction: The infestation and mortality caused by the Sarv-Cov-2 (COVID-19) coronavirus led health systems to develop actions to promote new clinical research aimed at having effective treatment schemes for better management of this disease.
In Cuba, with the existence before the pandemic, of a clinical trial plan and the need to promote new ones, to deal with COVID-19; it was proposed to develop a system of actions aimed at preserving their quality.
Objective: Describe the main actions developed by the Cuban National Health System for the development of clinical research during the pandemic.
Methods: A bibliographic review was carried out on the main regulatory websites and those related to the topic of clinical research in the pandemic stage of COVID-19. The results achieved were taken into account to propose an own action system, aimed at supporting clinical trials.
Results: Actions were established in three lines of work: ethical support, regulatory requirements for modifications to ongoing and new studies, and the control of clinical trials. The work system was made up of 29 actions aimed at ensuring that clinical trials have ethical support, comply with regulatory requirements in terms of methodological, design aspects and their control to guarantee compliance with Good Clinical Practices.

Key words: **Actions, clinical investigations, COVID-19.**

Julián Rodríguez Álvarez ◆ Calle 5ta A e/ 60 y 62, Miramar, Playa ◆ 11 300 La Habana (Cuba)
jrdguez68@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las altas tasas de infestación y mortalidad en la pandemia debida a la enfermedad COVID-19 ocasionada por el coronavirus Sarv-Cov-2 ha conllevado al uso emergente de nuevos esquemas terapéuticos basados en la racionalidad de los registros sanitarios de los productos. Por ello los sistemas de salud, se han visto en la necesidad de desarrollar acciones enfocadas a:

1) Garantizar el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas y el respaldo ético en los ensayos clínicos que se encontraban en ejecución en el momento del brote del Sarv-Cov-2.

2) Promover el desarrollo de nuevas investigaciones clínicas con la finalidad de evaluar su eficacia y seguridad en esta patología y tomar las decisiones pertinentes para el mejor manejo de estos pacientes.

Ante esta situación las autoridades sanitarias como: la Agencia para la Administración de los Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, por sus siglas en inglés FDA, y la Agencia Europea de Medicamentos, por sus siglas en inglés EMA, reconociendo el impacto de la pandemia sobre los ensayos clínicos y los retos a enfrentar (cuarentenas, aislamiento social, cierre de sitios clínicos, etc.) establecieron los principales requerimientos a tener en cuenta para el desarrollo de las investigaciones clínicas durante la pandemia por la COVID-19 que estuvieron encaminados a dar cumplimiento a los siguientes principios:

✓ Garantizar la seguridad de los sujetos en investigación.

✓ Mantener el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas.

✓ Minimizar los riesgos a la integridad de los ensayos clínicos.

Los requerimientos estuvieron en función de los criterios a considerar para la toma de decisiones en los ensayos clínicos. Estos pueden ser:

✓ Continuidad de la investigación, manteniendo el reclutamiento y tratamiento de los pacientes.

✓ Detención de la inclusión de nuevos pacientes y continuar el tratamiento de los ya incluidos.

✓ Realizar cambios en el monitoreo del ensayo.

✓ Detención o cierre de ensayos clínicos.

Se enfatizó en que cualquiera que fuera la decisión que se tomara por los promotores e investigadores clínicos, debía estar conciliada con los Comités de Ética de la Investigación (CEI), órgano con la función de proteger la seguridad, el bienestar y los derechos de los sujetos de investigación. No obstante, se reconoció que pueden presentarse situaciones bajo las cuales los cambios se ejecuten sin la aprobación de los CEIs y/o autoridades sanitarias. En tales circunstancias deben presentarse para su aprobación retrospectiva[1-3].

A nivel internacional, las nuevas investigaciones estuvieron encaminadas a evaluar la eficacia y seguridad de las intervenciones clínicas candidatas para tratar la COVID-19, que han estado surgiendo a una velocidad sin precedentes. Hasta el 11 de marzo, fecha en que la Organización Mundial de la Salud (OMS), declaró la pandemia, en la plataforma de Registros Internacionales de la OMS, ICTRP, por sus siglas en inglés, se habían registrado 504 estudios en su mayoría en dos registros de ensayos clínicos (ClinicalTrials.gov y el registro chino). Estos datos, a la fecha 4 de junio de 2020, ascendían a 3.237.

El acelerado ritmo con que se generó la información en los ensayos nuevos y el impacto que ha tenido la pandemia sobre los ensayos en ejecución, hicieron necesario el establecimiento de un sistema de control y seguimiento para las investigaciones clínicas con el fin de:

✓ Velar por el cumplimiento de los estándares regulatorios y éticos.

✓ Centralizar y meta analizar, en tiempo real, los resultados para agilizar los procesos de comunicación de estos datos y ayudar a tomar decisiones, basadas en evidencias, para minimizar los efectos de la COVID-19.

En Cuba, considerando la existencia de un plan de ensayos clínicos (85) aprobado y en ejecución, además de la inminente evolución de la COVID-19 a nivel internacional y la limitante para adquirir medicamentos e insumos necesarios para tratar esta enfermedad, por el injusto y cruel bloqueo al que está sometida; se tomó la decisión, por el Misterio de Salud Pública (MINSAP), antes de la aparición del primer caso de la COVID-19, de desplegar un sistema de acciones encaminadas a proteger los ensayos clínicos existentes y promover el desarrollo de nuevas investigaciones clínicas con la finalidad de disponer de tratamientos propios para el mejor tratamiento, manejo de estos pacientes y que tuvieran un respaldo de su uso en esta patología.

Por todo lo anterior el presente trabajo tuvo como objetivo:

✓ Describir las principales acciones del Sistema de Salud cubano para el desarrollo de las investigaciones clínicas durante la pandemia ocasionada por la COVID-19.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica en Internet, que abarcó los meses de enero a mayo de 2020, en sitios como: páginas Web de la FDA, EMA, OMS, Organización Panamericana de la Salud (OPS), registros públicos de ensayos clínicos y revistas especializadas, en el tema de investigaciones clínicas relacionadas con la COVID-19. La búsqueda se centró en los principales requerimientos éticos, regulatorios y metodológicos emitidos y su implementación en las investigaciones clínicas.

Con los resultados alcanzados se diseñaron propuestas de acciones propias, encaminadas a respaldar, desde el punto de vista metodológico, científico, ético y regulatorio el plan de ensayos clínicos existentes en el país y las nuevas propuestas de investigaciones.

Las propuestas de acciones fueron discutidas por el grupo temporal de trabajo del MINSAP y se validaron utilizando la técnica del análisis grupal.

RESULTADOS

Teniendo en cuenta las experiencias internacionales consultadas y las características y condiciones propias de Cuba, se establecieron acciones en tres líneas de trabajo:

1. Garantizar el respaldo ético.

2. Cumplir con los requerimientos regulatorios en cuanto a aspectos metodológicos y de diseño para la aprobación de las nuevas investigaciones y de las modificaciones a la ejecución de los estudios en curso.

3. Efectuar el control y seguimiento de los estudios para garantizar el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas.

A partir de las tres líneas identificadas, se consideró que el respaldo ético, debía mantenerse con su accionar, para los ensayos clínicos en ejecución[4-7]. En el caso de los nuevos ensayos para dar respuesta a la situación emergente, se formularon seis acciones, que tuvieron como fundamentos los criterios emitidos por la OMS/OPS sobre bioética. Las acciones consistieron en:

1. Crear un grupo técnico adjunto (Comité de Innovación) a la comisión nacional para el enfrentamiento a la pan-

demia, compuesto por especialistas líderes de opinión en la temática de investigaciones clínicas y aspectos regulatorios.

2. Implementar un sistema organizativo y estructural a los diferentes niveles de salud que permitiera el desarrollo de las investigaciones clínicas durante la emergencia.

3. Establecer un plan de investigaciones clínicas para el enfrentamiento a la pandemia, encaminado a respaldar las poblaciones más vulnerables (adulto mayor, niños, embarazadas, pacientes con comorbilidades, contactos, sospechosos y pacientes positivos al Sarv-Cov-2).

4. Designar, por la Comisión Nacional de Ética de la Investigación (CNEI), CEI centralizados. Para ello, se definieron requisitos para su funcionamiento en cuanto a la revisión y el seguimiento de las investigaciones relacionadas con la pandemia por la COVID-19.

5. Presentar a los CEI, por parte de los investigadores clínicos (responsable/principal) de cada sitio clínico participante en el ensayo clínico las modificaciones requeridas para la continuidad de dichos estudios.

6. Garantizar la transparencia de las investigaciones durante la pandemia. Para ello el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (RPCEC) con el propósito de garantizar el registro de las investigaciones clínicas de forma rápida reajustó su funcionamiento en cuanto a: proceso de revisión de los datos previo al registro del ensayo, calendario de envío de datos a la ICTRP y el sistema de comunicación con los promotores.

Como resultado del trabajo se aprobaron 88 investigaciones nuevas, 11 son ensayos clínicos, todos aprobados por la autoridad reguladora y constan en el RPCEC (disponible en https://rpcec.sld.cu). A la fecha, se presentaron resultados en 44 de ellas.

Se ejecutan nueve investigaciones básicas y el resto, figuran entre estudios clínico-epidemiológicos e intervenciones poblacionales de las cuales se levantan datos clínicos de modo observacional. Participan como entidades ejecutoras 31 centros que incluyen Universidades médicas y no médicas, así como centros de la industria Biofarmacéutica y de otros sectores.

En cuanto a la segunda línea, vinculada con los requerimientos regulatorios para cumplir con los aspectos metodológicos y de diseño, se conformaron tres acciones encaminadas a garantizar la continuidad de los ensayos clínicos y cuatro para los nuevos ensayos.

Para los ensayos clínicos en curso:

1. Definir, por los promotores e investigadores clínicos, la variante de conducta a seguir en cada ensayo. Estas fueron:

a) Continuar la ejecución del ensayo como se aprobó.

b) Continuar de forma parcial la ejecución del ensayo: si la enfermedad requiere de asistencia médica se continúa el tratamiento en el sitio clínico, pero no se incluyen nuevos pacientes.

c) Continuar de forma parcial la ejecución del ensayo: si la enfermedad requiere de asistencia médica se continúa el tratamiento de los pacientes incluidos en un nuevo sitio, pero no se incluyen nuevos pacientes.

d) Detención del ensayo hasta que se restablezcan las condiciones para su ejecución.

Para la selección anterior se recomendó, que la variante de conducta a tomar tuviera, como eje central, la seguridad del paciente, en función del nivel de riesgo del producto en investigación (alto, intermedio y bajo)[8], la enfermedad en estudio (requiere de la continuidad de la asistencia médica, o no requiere de la continuidad de la asistencia), y la situación real del sitio clínico (disponibilidad del equipo de investigación, funcionamiento del CEI, funcionamiento de los servicios).

2. Definir, entre el promotor y los investigadores clínicos, las posibles modificaciones a los protocolos de investigación, en dependencia de la naturaleza del ensayo, la enfermedad en estudio y la ubicación de los sitios clínicos en los que se está conduciendo la investigación[9-10].

3. Presentación a los CEI, por parte de los investigadores clínicos (responsable/principal) de cada sitio participante en el ensayo, las variantes b, c o d.

Para los nuevos ensayos clínicos:

1. Presentar la racionalidad de las propuestas de investigación clínica ante el grupo técnico, para su aprobación.

2. Realizar un encuentro técnico entre el CECMED, el CENCEC y el centro promotor de la investigación, donde se presenta la propuesta metodológica y de diseño de la investigación para su análisis. Debe tenerse en cuenta:

✓ La validez externa en las respuestas a las variables del estudio considerando el posible impacto frente a la COVID-19.

✓ La implementación del análisis de los datos acumulados que permitan evaluar las implicaciones sobre el reclutamiento de los pacientes, la pérdida de pacientes durante el ensayo, disponibilidad de los registros de datos, la posibilidad de interpretación de los datos en cuanto al efecto del tratamiento con las medidas tomadas antes, durante y después de la pandemia,

✓ El uso de Comités Independientes de Monitoreo de Datos, si es requerido, con el propósito de preservar la integridad del ensayo.

✓ Los requerimientos para garantizar el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas.

3. Establecer una vía acelerada de evaluación de las propuestas aprobadas, en la que el promotor presente la versión final del protocolo de estudio, de forma paralela al: CECMED, CENCEC y al CEI centralizado.

4. Evaluar la investigación, contemplando los siguientes aspectos:

✓ Población de estudio.

✓ Diseño: en este aspecto se evalúan los requerimientos en cuanto a:

a) Tipo de control utilizado (placebo o control activo).

b) Métodos y procedimientos para aleatorización.

c) Enmascaramiento.

d) Tipo de hipótesis (cualitativa o cuantitativa de superioridad).

e) El tamaño muestral.

f) Variables de eficacia.

g) Duración del estudio.

✓ Consideraciones de seguridad.

✓ Criterios estadísticos. Plan de análisis estadístico.

En relación con la última línea de trabajo consistente con: "Efectuar el control y seguimiento de los estudios para garantizar el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas"[11] se propusieron diez acciones para los ensayos clínicos en curso y cinco para los nuevos.

Las acciones para los ensayos en curso fueron:

1. Establecer un monitoreo adaptado a las nuevas condiciones del ensayo.

2. Mantener un chequeo sistemático de la ejecución de los ensayos por parte de los monitores (por vía telefónica, correo electrónico, etc.) con el objetivo de gestionar de manera eficaz y preventiva, la solución de problemas. En los

casos donde fuera imprescindible la visita presencial se solicitó permiso a la dirección de la institución, se usaron las medidas de protección y se transportó al personal.

3. Continuar la realización de auditorías a la documentación generada en los ensayos y contenida en las carpetas, previa coordinación con los monitores.

4. Efectuar auditorías presenciales en los sitios participantes, de ensayos donde fuera impostergable su realización, previa coordinación con el sitio y aplicación de medidas de protección requeridas.

5. Asesorar a los monitores y/o personal auditado en la toma de decisiones y acciones para la solución de los problemas.

6. Evaluar la aplicación de medidas específicas para cada ensayo considerando sus particularidades, las características del producto en investigación, de la enfermedad en estudio, las condiciones de cada sitio y las características de la situación emergente. Las medidas deben reevaluarse y actualizarse, según el estado de la situación emergente.

7. Mantener informados a los sujetos participantes de los cambios producidos en los ensayos por la situación de emergencia, previas aprobaciones por los órganos vinculados (direcciones de sitios, CEI, agencia reguladora, promotor, CENCEC).

8. Documentar, en la carpeta de cada ensayo, todas las acciones y toma de decisiones generadas por las nuevas condiciones, para garantizar la trazabilidad y transparencia.

9. Mantener las actividades de elaboración de protocolo o informe final, no relacionados con la COVID-19, con intercambios a distancia entre los especialistas.

10. Analizar los nuevos aspectos logísticos para garantizar la continuidad del ensayo.

En los ensayos nuevos para dar respuesta a la COVID-19, las medidas fueron:

1. Evaluar la factibilidad de realización del ensayo por el Comité de Innovación convocado por el MINSAP.

2. Realizar un análisis de la logística para garantizar el desarrollo eficaz del mismo en las condiciones de pandemia, coordinando acciones con el área de medicamentos del MINSAP y la participación activa de los promotores.

3. Efectuar un proceso planificado y evidenciado de comunicación/autorización por las direcciones provinciales y de instituciones en los casos donde se vayan a realizar los ensayos.

4. Realizar un día de cada semana, el rendimiento por parte de los promotores del estado de los ensayos. Enfatizando en los aspectos organizativos de la conducción y las garantías de protección a los sujetos, personal que registra los datos en los sitios clínicos, entre otros.

5. Efectuar un seguimiento de la calidad del ensayo a través de monitoreo sistemático, cumpliendo las medidas de protección del personal.

6. Establecer un sistema de actualización de la información entre CECMED, CENCEC y MINSAP relacionada con el desarrollo del ensayo

CONCLUSIONES

El sistema de salud cubano para trabajar con las investigaciones clínicas, durante la etapa de pandemia, contó con 29 acciones; enfocadas en garantizar el respaldado ético, cumplir con los requerimientos regulatorios, en los aspectos metodológicos y de diseño, además del control, para cumplir con las Buenas Prácticas Clínicas.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. FDA guidance on conduct of clinical trials of medical products during COVID-19 pandemic: guidance for industry, investigators, and institutional review boards. US Food and Drug Administration. Published May 2020. Accessed May 25, 2020. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidancedocuments/fda-guidance-conduct-clinical-trialsmedical-products-duringcovid-19-pandemic.
2. EMA guidance on the management of clinical trials during the covid-19 (coronavirus) pandemic. Version 3. European Medicines Agency. Published April 2020. Accessed May 12, 2020. https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en.
3. Mary M. McDermott, MD, Anne B. Newman, MD, MPH. Preserving Clinical Trial Integrity during the Coronavirus Pandemic. JAMA. 2020; 323(21):2135-2136. doi:10.1001/jama.2020.4689. Accessed April 10, 2020. https://jamanetwork.com.
4. Saxena A, Horby P, Amuasi J, Aagaard N, Köhler J, Shamsi Gooshki E, Denis E, et al. Ethics preparedness: facilitating ethics review during outbreaks – recommendations from an expert panel. BMC Medical Ethics; 2019. Available from: https://bmcmedethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-019-0366-x [Accessed: 18 May 2020].
5. Pan American Health Organization. Ethics guidance on issues raised by the novel coronavirus disease (COVID19) pandemic. Washington, DC: PAHO; 2020. Available from https://iris.paho.org/handle/10665.2/52091 [Accessed: 18 May 2020].
6. Pan American Health Organization. Guidance and strategies to streamline ethics review and oversight of COVID-19 related research. Washington, DC: PAHO; 2020. Available from: https://iris.paho.org/handle/10665.2/52089 [Accessed: 18 May 2020].
7. Pan American Health Organization. Template and operational guidance for the ethics review and oversight of COVID-19-related research. Washington, DC: PAHO; 2020. Available from: https://iris.paho.org/handle/10665.2/52086 [Accessed: 18 May 2020].
8. CECMED. Regulación 21-08 "Requisitos para la autorización y modificación de ensayos clínicos. Centro para el Control de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Cuba. 2008.
9. Pan American Health Organization. Considerations for Regulatory Oversight of Clinical Trials in the COVID-19 Pandemic. Washington, DC: PAHO; 2020. Available from https://iris.paho.org/handle/10665.2/52091 [Accessed: 18 May 2020].
10. Health Canada. Management of clinical trials during the COVID-19 pandemic: Notice to clinical trial sponsors. Modified 3 April 2020. Available from: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-healthproducts/drugproducts/announcements/management-clinical-trials-during-covid-19-pandemic.html. [Accessed: 18 May 2020].
11. MINSAP. Resolución 165/00 "Directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas". Ministerio de Salud Pública. Cuba. 2000.

Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.