



Conducción y monitoreo del ensayo clínico fase III Soberana 02 en el municipio La Lisa.

Yuliet Bermudez Hernández¹

Yilan Lobo Rodríguez¹

Maritza Ramos Fernández¹

Ivis Mendoza Hernández¹

¹ Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba, yuliet@cencec.sld.cu

Resumen: **Introducción:** El monitoreo de los ensayos clínicos se realiza para garantizar la salud y la seguridad de los pacientes que participan en ensayos clínicos de nuevos medicamentos, tratamientos o vacunas. **Objetivo:** Describir la conducción y monitoreo en la Atención Primaria de Salud en el municipio La Lisa, del ensayo clínico “Estudio fase III para evaluar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de la vacunación anti SARS-CoV-2”. **Métodos:** En el estudio participaron los policlínicos: Elpidio Berovides, Pulido Humarán y el Cristóbal Labra. Se seleccionó, capacitó y entrenó al equipo de investigadores; se definieron las acciones para asegurar la logística y la infraestructura para la ejecución del estudio. En la conducción y monitoreo participaron farmacéuticos y médicos del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. En la evaluación y selección de los sujetos participaron los consultorios del Médico de Familia. **Resultados:** Las visitas de contacto inicial y evaluación inicial facilitaron la selección y certificación de los vacunatorios, así como de los 86 investigadores que participaron en la evaluación, inclusión y tratamiento de los 5364 sujetos incluidos. El promotor planificó los recursos necesarios para cada etapa del estudio. Se realizaron 30 visitas de control de calidad, en las cuales se verificó la trazabilidad y confiabilidad de la información reportada. **Conclusión:** La metodología aplicada en la conducción y monitoreo del ensayo clínico, contribuyó a reclutar en menor tiempo un elevado número de sujetos, además una ejecución bien planificada y organizada del estudio en la Atención Primaria de Salud en La Lisa logró una mayor credibilidad de los datos.

Palabras clave: Ensayo clínico, conducción, ejecución, monitoreo

I. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, uno de los mayores retos que enfrenta la Industria Médico Farmacéutica y Biotecnológica una vez transcurrida la etapa de investigación preclínica, es justamente la etapa de evaluación clínica. (1) La aplicación de un fármaco en la práctica médica requiere el desarrollo y evaluación previa de este, primero en animales (evaluación preclínica) y luego en sujetos humanos (evaluación clínica). (2)

La investigación clínica comprende todo estudio que involucre pacientes, ya sea en la elucidación de aspectos etiológicos, diagnósticos, terapéuticos o pronósticos. Aquellas investigaciones clínicas que permiten evaluar la utilidad y seguridad de agentes para el tratamiento y diagnóstico de las enfermedades, se conocen como ensayos clínicos terapéuticos y/o diagnósticos respectivamente; y son considerados estudios prospectivos en seres humanos, que comparan el efecto y valor de una intervención nueva con una intervención control. (3)

El ensayo clínico (EC) es la metodología idónea para evaluar una terapéutica o intervención en humanos, comúnmente conocido como el estándar de oro, y constituye también un paradigma para el registro sanitario de tecnologías sanitarias en general. (4)

La sociedad científica internacional coincide en la realización de ensayos clínicos a nuevos productos necesarios para solucionar problemas de salud. Se buscan alternativas que acorten los tiempos de investigación y desarrollo de medicamentos y abaraten los costos, con estrategias de investigaciones flexibles y empleo de novedosos diseños. Actualmente se evidencia que los estudios clínicos se enfrentan a nuevos retos, en un contexto de pandemia donde se ha tenido que implementar el trabajo en casa por condiciones de bioseguridad; pese a esto, la industria farmacéutica ha continuado proponiendo soluciones terapéuticas seguras y eficaces, adaptándose a trabajar en medio del distanciamiento social y manteniendo la rigurosidad desde el punto de vista ético y científico.

En el contexto de pandemia, los estudios clínicos diseñados para combatir la COVID-19 enfrentan desafíos para continuar brindando soluciones con rigurosidad ética y científica, adaptándose a su vez al trabajo en medio de condiciones de distanciamiento social y otros factores suscitados por el virus. Este entorno ha estimulado a la industria farmacéutica a adaptarse, para continuar brindando soluciones efectivas.

Cuando se detectó la presencia del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 comenzó una batalla mundial contra esta desconocida enfermedad. (5,6) La Organización Mundial de la Salud, por la rápida diseminación de esta enfermedad en el mundo, declaró en enero 2020 situación de emergencia de salud internacional, y en marzo, cuando la enfermedad ya se había extendido a 114 países, como una pandemia. (7,8)

En Cuba, las investigaciones dirigidas a obtener un candidato vacunal contra la COVID-19 comenzaron desde la convocatoria que realizará el Presidente de la República de Cuba exhortando a la comunidad científica cubana sobre la necesidad de contar en el país con sus propias vacunas.

El Instituto Finlay de Vacunas en cooperación con varios centros de BIOCUBAFARMA, MINSAP y el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) comenzaron los primeros estudios clínicos (fase I y II) y el diseño del ensayo fase III, con el objetivo de obtener el registro sanitario de las primeras vacunas cubanas contra el SARS-CoV-2. Partiendo de todo lo expresado anteriormente el objetivo del presente trabajo es describir la conducción y monitoreo en el municipio La Lisa del ensayo clínico “Estudio Fase III para evaluar la eficacia, la seguridad y la inmunogenicidad de la vacunación anti SARS-CoV-2”

II. MÉTODO

Para la ejecución del estudio en la Atención Primaria de Salud del municipio La Lisa se seleccionaron 3 policlínicos: Elpidio Berovides, Pulido Humarán y el Cristóbal Labra, cada sitio, con dos vacunatorios certificados por la Dirección Provincial de Salud.

En cada sitio clínico se seleccionó y entrenó un equipo de investigación; se definieron las acciones para asegurar la logística y la infraestructura necesaria para la ejecución del ensayo clínico.

Se planificó y organizó el taller de inicio en el municipio, el 3 de marzo del 2021, participaron los investigadores de cada sitio clínico; el equipo de trabajo del CENCEC y la investigadora principal. Se explicaron las características del estudio, los criterios de selección e interrupción y de parada, el tratamiento concomitante, el esquema de tratamiento y su periodicidad, las variables de respuesta, la vigilancia y el manejo de eventos adversos.

Se capacitaron los investigadores en temas de la enfermedad, el muestreo para la toma de muestra de sangre para estudio de inmunogenicidad, el manejo del producto y el llenado de los Cuadernos de Recogida de Datos (CRD). Además, se impartió conferencia de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y su importancia durante el proceso antes, durante y después de finalizado el estudio. Las responsabilidades en el EC y el proceso de consentimiento informado.

El Comité de Ética para la Investigación (CEI) centralizado aprobó el protocolo de estudio. El EC se inició cuando se obtuvo por escrito el autorizo del MINSAP y autorizo del Centro para el Control de la Calidad de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED).

El objetivo del estudio clínico fue evaluar la eficacia, la protección que brinda la vacuna frente a la enfermedad, así como la seguridad e inmunogenicidad.

Los policlínicos seleccionaron los consultorios del Médico de Familia más cercanos a los puntos de vacunación para realizar el proceso de consentimiento informado y selección de los sujetos según las edades y comorbilidades que poseían hasta completar el tamaño muestral asignado.

La información se recogió en una base de datos de vacunados Andariego en tiempo real por los estudiantes de medicina que se encontraban apoyando el proceso desde el inicio del estudio. Se recogió toda la información referente al sujeto y a la seguridad durante la hora de observación y la vigilancia hasta los 28 días posteriores a su vacunación. Además, se llevaba un control por parte de los investigadores responsables de las interrupciones que ocurrían, así como de los sujetos que enfermaban de COVID-19 y eran ingresados.

El equipo de trabajo del CENCEC se mantuvo en los vacunatorios durante todo el proceso de vacunación de los sujetos, se verificaron los derechos y el bienestar de los sujetos incluidos, se evaluó el desempeño de cada investigador participante, así como la adherencia al protocolo de investigación; además, se concilió la información registrada en los registros primarios contra los datos reportados en los CRD y se comprobaron la dispensación, inventario y la correcta conservación de las vacunas.

La conducción del EC inició, el 9 de marzo del 2021 en el policlínico Pulido Humarán, con la entrega de toda la información referente a los sujetos, diario de eventos adversos, carpeta del investigador, registros de administración, registros de entrega de consentimiento informado, registros de test de embarazo y test de antígeno.

III. RESULTADOS

El equipo de trabajo del CENCEC integrado por asistentes de investigación clínica, gerente de proyecto, y personal del departamento de insumos, desempeñaron diversas actividades en la conducción y el monitoreo del estudio en la etapa de planificación y ejecución del estudio.

La conducción del EC implicó en la etapa de planificación del ensayo, entre otras actividades, las visitas de contacto inicial y evaluación inicial donde se verificó las condiciones de los servicios propuestos a participar en el estudio, así como la idoneidad y capacitación de los investigadores a seleccionar a través de sus curriculum vitae.

En la etapa de planificación el centro promotor planificó los recursos necesarios (insumos médicos y no médicos). Garantizó el suministro de las vacunas Soberana 02 y Soberana Plus para los sujetos incluidos en el estudio. La distribución y entrega de las vacunas se realizó a través del trabajo profesional de la Empresa Comercializadora de Medicamento (EMCOMED), quien con mucho esfuerzo cada mañana realizaba la entrega con mucha profesionalidad.

Se designaron responsables por áreas (Evaluación, Vacunación, Observación y Manejo de Eventos Adversos) para velar por la calidad en el completamiento de la documentación y garantizar disponibilidad en tiempo de dicha documentación durante la ejecución del estudio.

Se planificaron y organizaron las visitas de inicio a los tres policlínicos de la Lisa, con el equipo multidisciplinario de cada uno de los sitios clínicos, en el que se presentaron y discutieron detalladamente protocolo de investigación y anexos y se abordaron cuestiones éticas de importancia como el proceso y solicitud del consentimiento informado al sujeto. (Tabla 1)

Tabla 1. Visitas de inicio y número de investigadores por sitio clínico

Policlínico /vacunatorio	Visitas de inicio	Número de investigadores participantes
Pulido Humaran	9/03/21	36
Elpidio Berovides	11/03/21	29
Cristóbal Labra	15/03/21	21

Se certificaron los 6 vacunatorios verificando en cada local la disponibilidad de lavamanos, iluminación, ventilación, sillas y mesa para el termo del producto en investigación, jeringuilla y material estéril.

Se han realizado muchos EC, pero ninguno con la complejidad de esta fase III de Soberana 02 donde era necesario incluir en el municipio La Lisa 5364 sujetos, 894 en los 6 vacunatorio certificados. En los ensayos clínicos un paso limitante es la inclusión de sujetos; es necesario varios meses o más para completar el tamaño muestral. En este estudio la inclusión se planificó realizarse en 2 meses y se logró alcanzar el número de sujetos planificados en 19 días. Demostrando la fuerza y el deseo de un país y de todos sus factores con el objetivo de proteger a la población del virus SARS-Cov-2. (Tabla 2)

Tabla 2. Población evaluada e incluida por sitios clínicos

Policlínico/ Vacunatorio	Universo de población 19-80 años de las áreas de salud	Población 19-80 años evaluada para el EC	Incluidos	Número de No incluidos
Elpidio Berovides	3267	1825	1788	37
Pulido Humarán	8699	1853	1788	65
Cristóbal Labra	6337	1831	1788	43
Total	18303	5509	5364	145

Se trazaron estrategias de comunicación dirigida a las comunidades cercanas, se involucraron activistas, líderes y organizaciones de masas y convocaron a los sujetos a asistir a la vacunación. Avisos informativos ubicados en lugares estratégicos (hospitales, centros de vacunación), propaganda en prensa, radio y televisión ayudaron a disminuir el tiempo de inclusión de los sujetos.

La incorporación de los consultorios del médico de familia en la selección de los sujetos permitió un ritmo de inclusión en menor tiempo.

Los policlínicos Elpidio Berovides, Pulido Humaran y Cristóbal Labra iniciaron la selección y el proceso de consentimiento informado con la participación de 4, 3 y 4 consultorios del Médico de la Familia, respectivamente. Con el objetivo de acelerar el ritmo de inclusión de sujetos se necesitó la incorporación de nuevos consultorios del Médico de Familia al proceso de selección y consentimiento informado para lograr una mayor afluencia de sujetos con los criterios de selección a los vacunatorios y alcanzar en menos días el tamaño muestral asignado, el Elpidio Berovides incorporó a 2 consultorios y el Pulido Humaran añadió 8. El Cristóbal Labra no incorporó a más consultorios.

La aleatorización en el estudio se realizó estratificada según sitio clínico, edad y con riesgo o no de complicaciones. Se establecieron días de la semana para la inclusión de sujetos según los estratos del estudio. Los ≥ 65 años se incluyeron los lunes, los < 65 años y con riesgo de complicaciones el martes y jueves y los < 65 años sin riesgo de complicaciones miércoles y viernes. Esto permitió una mejor organización y evitar errores en el momento de la aleatorización y administración de la vacuna.

En el municipio La Lisa 86 investigadores formaron parte del equipo de trabajo del EC, los mismos entregaron sus curriculum vitae fechado y firmado. Participaron Especialistas en Medicina General Integral, Licenciados en Enfermería, Técnicos en Enfermería y Laboratorio Clínico, todos con experiencia en su especialidad y algunos con experiencias en investigación clínica.

Durante todo el proceso de inclusión los monitores verificaron todos los posibles sesgos que podrían traer desviaciones en la ejecución del ensayo y la manera de evitarlos:

- Verificación de los consentimientos informados de los sujetos.
- Adherencia a los criterios de selección de los sujetos,
- Verificación del 100 % de los bulbos de las vacunas para constatar que el producto que entregaban correspondiera a la lista aleatoria que correspondía incluir ese día,
- Verificar la temperatura con que llegaba el producto al sitio, así como las facturas de entrega del mismo correspondiera al total de producto entregado,
- Se mantuvo un control de temperatura durante todo el día,
- La administración del producto que le correspondía según la lista aleatoria,
- Evaluación de seguridad durante la hora de observación y a los 28 días de su vacunación
- Acontecimientos adversos graves y efectos adversos imprevistos,
- Documentos esenciales para la integridad del ensayo.

Se realizaron 30 visitas de control de la calidad (VCC). Las VCC, se realizaron dos veces al mes, la primera coincidió con el primer día de inclusión de sujetos en los vacunatorio de La Lisa, donde se describió como se desarrolló el proceso de reclutamiento, inclusión, administración y observación del sujeto durante una hora después de vacunado. Se realizó un informe escrito de cada visita. Se identificó y se documentó la ocurrencia de desviación o violación, ya fuera relacionada con la adherencia al protocolo de investigación o con la logística del EC, y la disponibilidad y revisión de historia clínica de cada paciente, documento primario, conciliándose la información reportada en la base de datos.

Durante todo el proceso de vacunación los monitores verificaron los siguientes aspectos: evaluación de pacientes para el EC, reporte de pacientes evaluados (total), pacientes no incluidos (iniciales, fecha y causa de no inclusión), y pacientes incluidos (iniciales, fecha de inclusión, estado actual: en tratamiento, interrupción del tratamiento o del estudio). Se verificaron los registros de entrega de consentimiento informado, los registros de test de Anticuerpo IgG e IgM y el de test de Embarazo.

En el local de administración del producto en estudio, se verificaron: las condiciones de almacenamiento (temperatura, humedad, protección de la luz solar y de otras fuentes de calor, que no fueran golpeados), acceso limitado, estado e información de la etiqueta del envase, propiedades del producto, pérdida o rotura de alguna caja y/o envase y, estado de la documentación que facilita el control de la dispensación por el enfermero responsable. Para comprobar que la dispensación de los tratamientos a los pacientes fue correcta, se verificó la concordancia en cuanto a fecha de inclusión, hora e iniciales del paciente, el registro de administración, la indicación y el registro del control del producto.

Se verificó el estado de la carpeta del investigador clínico, donde se archivó la documentación generada desde la planificación del estudio hasta su terminación, protocolo de estudio, aprobación por el CEI, MINSAP y el CECMED, certificado de calidad y liberación de los lotes usados en el estudio, convenios de trabajo entre el CENCEC y el promotor, convenio de trabajo entre CENCEC y sitio clínico, registro de entrega de consentimiento informado, el documento de delegación de funciones, los modelos de entrega de recursos, los curriculum vitae de los investigadores clínicos firmados y fechados, la visita de inicio, las cartas al investigador y los listados de aleatorización.

IV. CONCLUSIONES

1. La metodología aplicada en la conducción y el monitoreo del EC, contribuyó a reclutar en menor tiempo un elevado número de sujetos.
2. La ejecución de una estrategia bien planificada y organizada del ensayo clínico en la Atención Primaria de Salud en La Lisa logró una mayor credibilidad de los datos.

REFERENCIAS

1. Pascual MA, Jiménez Rivero G, Fors M, López I, Rodríguez O, Torres A, et al. La organización de los ensayos clínicos en Cuba: influencia en el desarrollo de los productos de la Industria Médico-Farmacéutica y Biotecnológica y en el Sistema de Salud de Cuba. Premio Anual de la Salud, Concurso Nacional. Enero; 2010.
2. Pascual López MA, Jiménez Rivero G, Torres Pombert A, Fors López MM, López Zayas I. Surgimiento, evolución y principales resultados del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Rev Cubana Farm. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S003475152011000100002&script=sci_arttext

3. Karanicolas PJ, Montori VM, Devereaux PJ, Schünemann H, Guyatt GH. A new "mechanistic-practical" framework for designing and interpreting randomized trials. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(5):479-84. Citado en PubMed; PMID: 18468856.
4. Negret Hernández M, Naranjo Rodríguez S, Cárdenas Garabito D, Ramos Castro G. Experiencia en la conducción de ensayos clínicos en la provincia de Matanzas. 2005-2012. *Rev Méd Electrón [Internet].* 2014 Jul-Ago [citado: fecha de acceso];36(4). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202014/vol4%202014/tema04.htm>
5. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet.* 2020;395(10224):565-574. DOI: 10.1016/50140-6736(20)30251-8 » [https://doi.org/10.1016/50140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/50140-6736(20)30251-8)
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama.* 2020;323(13):1239-42. DOI: 10.1001/jama.2020.2648. PMID:32091533» <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
7. Li Q, Guan X, Wu P. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020; 382:1199-1207. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316» <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
8. Infomed. COVID-19 es ya pandemia, declara la OMS. Cuba: Infomed; 11 mzo 2020. [acceso 12/09/2020]. Disponible en: <https://www.sld.cu/noticia/2020/03/11/covid-19-es-ya-pandemia-declara-la-oms>. » <https://www.sld.cu/noticia/2020/03/11/covid-19-es-ya-pandemia-declara-la-oms>