

Desarrollo e implementación del Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos

Gladys Jiménez Rivero¹, María Amparo Pascual², José Cobas Rodríguez³, Ania Torres Pombert⁴, Martha Fors López⁵, Yamilé Cachimaille Benavides⁶, Julián Rodríguez Álvarez⁷, Daniel Peña Amador⁸, Adrián Rodríguez Lee⁹.

¹Investigadora auxiliar. Biotecnólogo de II nivel. Master en Ciencia de la computación.
Dirección Particular: Calle 170, Edificio BCE-3 e/ 1^{ra} y 5^{ta}, apto 5. Reparto Flores, Playa, Ciudad de La Habana.

Correo electrónico gladys@cencec.sld.cu

²Investigadora titular. Profesor titular

Dirección Particular: Calle 22 # 3704 e/ 37 y 41. Playa, Ciudad de La Habana.

Correo electrónico map@infomed.sld.cu

³Investigador agregado. Master en Análisis de Procesos.

Dirección Particular: General Lee #74 e/ Flores y Serrano. Santos Suárez, 10 de Octubre, Ciudad de La Habana.

Correo electrónico josecobas@infomed.sld.cu

⁴Investigadora agregada. Profesor Instructor. Master en Ciencias de la Información.

Dirección Particular: Calle 8^{va} #106 apto1 e/ B y C. Lawton, 10 de Octubre, Ciudad de La Habana.

Correo electrónico ania@cencec.sld.cu

⁵Investigador agregado. Master en Farmacología experimental.

Dirección Particular: Calle 41 #6323 e/ 66A y 68. Playa, Ciudad de La Habana.

Correo electrónico mfors@infomed.sld.cu

⁶Aspirante a investigador. Master en Farmacia clínica

Dirección Particular: Calle 78, Edificio 14D, apto 3. Villa Panamericana, La Habana del Este, Ciudad de La Habana.

Correo electrónico yamile@cencec.sld.cu

⁷Investigador agregado. Master en Farmacia clínica.

Dirección Particular: Infanta # 17 e/ 23 y Humbolt. Vedado, Plaza, Ciudad de La Habana.

Correo electrónico julian@cencec.sld.cu

⁸Especialista de segundo grado en Administración en Salud. Especialista de primer grado en Bioestadística

Dirección Particular: Calle 28 # 354 e/ 25 y 27. Vedado, Plaza, Ciudad de La Habana.

Correo electrónico daniel@cencec.sld.cu

⁹Ingeniero en Automática.

Dirección Particular: Calle Rivera # 308 e/ Lincoln y Agramonte. Santa Amalia, Arroyo Naranjo, Ciudad de La Habana.

Correo electrónico adrian@cencec.sld.cu

Introducción. La comunidad científica internacional ha reconocido la necesidad del registro temprano y detallado de los ensayos clínicos en una base de datos pública. El Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas estableció desde el 2005, el registro de los ensayos antes de la inclusión del primer paciente, como requisito para la publicación de sus resultados, y la Organización Mundial de la Salud desarrolló una plataforma internacional de registros en el 2006. En Cuba, se propuso a finales del 2006, desarrollar e implementar el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos, con la visión de integrarlo a la plataforma de registros.

Métodos. Se realizó una revisión documental de los registros disponibles y los requisitos exigidos para declararlos como aceptables o válidos, y se seleccionó PLONE como plataforma de trabajo para la creación del sitio web.

Resultados. Se desarrolló el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos en base web (<http://registroclinico.sld.cu>) con versiones en español e inglés. Se desarrollaron dos formularios, uno en cada idioma, para la información de los ensayos. Se estableció un flujo de trabajo con el registro del promotor como paso previo al registro de los ensayos. Se establecieron requisitos relativos a los ensayos a registrar y al momento del registro. Hasta enero del 2010 se inscribieron 18 promotores y se registraron 93 ensayos, de los cuales 47 estaban traducidos al inglés.

Conclusiones. El Registro se desarrolló según los requisitos internacionales exigidos. Su implementación permitió el registro de ensayos clínicos en curso o terminados recientemente.

Introduction. Scientific International community has recognized the importance of an early detailed registration of clinical trials in a public database. The International Committee of Medical Journal Editors established, in 2005, the registration of clinical trials as a requirement to publish the results, before the enrolment of the first patient in the study. The World Health Organization developed an international registry platform in 2006 and Cuba, at the end of this year proposed to develop and implement the Cuban Public Registry of Clinical Trials, with the vision of its integration in this platform.

Methods A documentary review of worldwide available registries and the study of the requirements to set a valid and acceptable registry were performed. PLONE was selected as work platform to create the website.

Results. The Cuban Public Registry was web-based developed (<http://registroclinico.sld.cu>) with English and Spanish versions. Forms were elaborated in each of the implemented languages to collect the information related to clinical trials. A workflow was established with sponsors in a previous way to set the conditions of the registration of the studies. The requirements to be fulfilled by the sponsors related to the clinical trials and the moment of the registry were set. Until January 2010, a total of 18 sponsors and 93 clinical trials were registered, 47 translated into English language.

Conclusions. The registry was developed according to the international requirements established. Its implementation allowed the registration of clinical trials on going or recently finished.

Palabras claves/ Key words

Registro público, Ensayos clínicos, Cuba/Public registry, Clinical trials, Cuba

Introducción

Los registros públicos de ensayos clínicos surgen como respuesta de la comunidad científica ante diversos problemas de manipulación de información y escándalos relacionados con las investigaciones clínicas, así como la tendencia de algunos editores de revistas médicas de reportar selectivamente los resultados de los ensayos clínicos¹. Si se tiene en cuenta que los sujetos donan su tiempo y aceptan incluso someter su salud a riesgos desconocidos, es una obligación de las empresas farmacéuticas conducir investigaciones éticamente y reportarlas honestamente. Este reporte no se refiere solamente a la publicación de algunos resultados en forma de artículos científicos, sino que debe comenzar con el registro del ensayo en una fuente pública aún cuando luego, pueda representar resultados desfavorables para el producto y su patrocinador o promotor².

Las acciones más importantes en el tema pueden considerarse las impulsadas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (CIERM), y por la Organización Mundial de la Salud (OMS). En el año 2004 el CIERM, en inglés International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), publica una editorial promoviendo el registro de los ensayos clínicos donde declara que a partir del 1 de Julio del 2005 el registro del ensayo clínico en una base de datos pública antes de incluir el primer paciente es un requisito indispensable para publicar sus resultados². A esta editorial le siguieron importantes acciones como la conocida “Declaración de Ottawa” firmada en el propio 2004, en la cual se proponen los requisitos para el registro internacional de ensayos clínicos³. A la política promovida por el CIERM se han sumado otras revistas, que aunque no son miembros, se rigen por sus principios⁴. La OMS desde el 2005 ha instado a todas las compañías a que registren sus ensayos clínicos y ha desarrollado la plataforma Internacional de Registros, con el fin de consolidar la gran cantidad de registros existentes en una red global que garantice el acceso a la información almacenada en ellos, les provea de los estándares necesarios para el reporte de ensayos, a través de un conjunto de datos que contiene la información considerada mínima indispensable conocida como los 20 elementos de la OMS⁵, e implemente un sistema de búsqueda unificado. Esto llevó al desarrollo del portal de la plataforma

internacional de registros en el 2006, con la creación de una red de registros, donde los registros primarios son los que proveen al portal de la información sobre los ensayos disponibles en todos los registros miembros⁶. Ambas iniciativas, CIERM y OMS, aunque son procesos independientes, guardan una estrecha relación y velan porque no exista contradicción entre ellas⁷.

En Latinoamérica desde el 2004, existe el Registro Latinoamericano de Ensayos Clínicos en curso (LATINREC) apoyado por la Red Cochrane Iberoamericana, con la misión de mejorar el acceso a la información referente a ensayos clínicos en curso, controlados y con asignación aleatoria, que contribuyan a la toma de decisiones en diversas áreas de la salud⁸. Sin embargo, en esta región, el registro de ensayos clínicos comienza a manifestarse con fuerza a partir de que BIREME, Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias Médicas, propuso en el 2006 a los editores de las revistas indizadas por dos de las más importantes bases de datos: LILACS y SciELO, una invitación a integrarse a estos proyectos de registro y propuso incluirlo como una recomendación en las Instrucciones a los Autores. Se apuntó en ese momento que, a partir del año 2007, el número de registro del ensayo clínico sería incorporado como un campo más dentro de cada base de datos^{9, 10}. La iniciativa de Bireme constituyó un antecedente importante en el surgimiento de la Plataforma de Registro de Ensayos Clínicos para América Latina y el Caribe cuya propuesta se presentó en la reunión de Registro de Ensayos Clínicos en Sao Paulo en Octubre de 2007, en el marco del 15^{to} Coloquio Cochrane.

Teniendo en cuenta que Cuba posee un gran desarrollo en la industria biotecnológica y médico farmacéutica evidenciado en el desarrollo de nuevos productos sometidos a ensayos clínicos, que la propuesta del registro LATINREC no satisfacía las necesidades particulares para el registro de los ensayos clínicos cubanos, que el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) cuenta con una experiencia en el desarrollo de los ensayos clínicos de más de 15 años y que la red telemática de salud, Infomed, tiene un alcance nacional e internacional; se propuso a finales del año 2006 desarrollar e implementar el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (RPCEC) con la visión de incorporarlo como registro primario a la plataforma internacional de registros promovida por la OMS.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión documental para establecer las variables, los formularios de datos y los requisitos del registro. La misma incluyó todos los registros disponibles en el año 2006 y los requisitos exigidos por las dos iniciativas líderes del proceso: el CIERM, que declara los registros como válidos o aceptables y la Plataforma Internacional de Registros promovida por la OMS, que declara los registros como primarios.

Para el diseño del sitio web se utilizó el Sistema de Gestión de Contenidos PLONE¹¹, por ser una plataforma de fuente abierta, en inglés conocida como open source, utilizada por Infomed, Red Telemática de Salud Pública, institución que colaboró con el CENCEC en el desarrollo del registro. A partir de las funcionalidades del sistema se estableció el flujo de trabajo.

Resultados

Se desarrollaron dos formularios para completar los datos de los ensayos denominado “formulario de ensayos”; uno en español y otro en inglés. Ambos formularios contuvieron los 20 elementos de datos de la OMS y el formulario en español contuvo además otras variables de interés para la organización cubana. Todas las variables se agruparon en secciones para facilitar la identificación de los promotores y la recolección de la información.

Las variables se refirieron a la identificación del ensayo clínico, los promotores y las fuentes de financiamiento, la descripción de los sitios e investigadores clínicos participantes, las aprobaciones por los Comités de Ética de dichos sitios y por la agencia reguladora correspondiente, la descripción de las intervenciones que se evalúan, los objetivos e hipótesis de trabajo, las variables principales y secundarias del estudio, las características del diseño y las personas para responder las inquietudes científicas o generales que pudieran surgir en el ensayo. Además se crearon secciones para las posibles modificaciones al protocolo del ensayo clínico y sus aprobaciones.

Se desarrolló un formulario para completar los datos sobre los promotores de ensayos clínicos denominado “formulario del promotor”, que contuvo las características generales del promotor y de su representante ante el registro. Las variables utilizadas

fueron nombre, siglas, dirección, teléfono y fax del promotor, así como los datos de contacto de su representante.

Se establecieron requisitos en cuanto a los ensayos a registrar y sobre el momento del registro. Los mismos fueron: que el ensayo clínico tenga la aprobación del Comité de Ética Institucional y la autoridad reguladora correspondiente, que se registren los ensayos que se realicen en el país y aquellos ensayos que evalúen productos cubanos fuera del país, que el registro se realice antes de la inclusión del primer sujeto/paciente del estudio y que se completen los formularios de aplicación en los dos idiomas establecidos, español e inglés.

Se estableció un flujo de trabajo para registrar el ensayo compuesto por el registro del promotor y el registro del ensayo propiamente dicho. En cada caso se establecieron procesos de completamiento y revisión de la información, así como el otorgamiento del registro.

El producto final, denominado “Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (RPEEC)”, fue un sitio web disponible en <http://registroclinico.sld.cu>. La versión en español se publicó en Junio del 2007, y la versión en inglés en Junio del 2008. Su diseño se registró en el Centro Nacional de Derecho de Autor en el año 2007 con el número 2485-2007.

Hasta enero del 2010, se registraron 18 promotores y 93 ensayos clínicos. De los promotores registrados uno fue un laboratorio extranjero con representación en Cuba, y de los ensayos registrados, 47 estaban traducidos al inglés.

Discusión

El sitio web desarrollado contuvo como recurso más importante la base de datos con los ensayos registrados. Además, se establecieron otros recursos de interés para el público en general, y algunos de especial importancia para los promotores de ensayos clínicos.

La página “Ensayos” mostró todos los ensayos registrados, ordenados por promotores o por fecha de publicación; la página “Búsqueda de ensayos” permitió realizar búsquedas de los ensayos registrados según las diferentes variables de la base de datos; la página “Recursos de información” almacenó documentos sobre términos y metodología de

ensayos clínicos, las regulaciones sanitarias sobre la realización de ensayos clínicos en Cuba, y artículos sobre el proceso de registro público. Para los promotores de ensayos clínicos resultaron de especial interés las páginas “Inscribir ensayos” y “Ayuda formulario”. La primera mostró los pasos a seguir para lograr el registro de los promotores y de los ensayos; y la segunda un documento de ayuda para completar los formularios de los ensayos.

El registro del promotor, como paso previo al registro de los ensayos, permitió asegurar el espacio de trabajo en el RPCEC. Esta acción, a realizar solamente la primera vez, significó en el sitio, tener un nombre de usuario, una contraseña y una carpeta para almacenar todos los datos sobre sus ensayos. Para ello el formulario del promotor, disponible en <http://registroclinico.sld.cu/inscribir-ensayo>, se envía por correo electrónico conjuntamente con los documentos acreditativos de la organización que solicita hacer la inscripción y la persona que dicha organización nombra como representante ante el registro. Toda esta documentación se revisa por el equipo del RPCEC para otorgar el registro como promotor.

El registro de la información sobre el ensayo clínico, a realizar para cada ensayo clínico, se estableció una vez finalizado el registro del promotor. Para ello el promotor completa la información requerida en los dos formularios de ensayos, y posteriormente, los envía a revisión.

El equipo del RPCEC al revisar la información descrita en los formularios “registra” o “rechaza” el ensayo. Si el ensayo se registra, el equipo asigna la fecha y el código de registro del ensayo, este último denominado código RPCEC; ambos formularios obtienen el mismo código y se publican en el sitio, accesibles a todos. Si el ensayo se rechaza, se le informa al promotor las dificultades observadas en los formularios y se solicitan las modificaciones pertinentes. Una vez realizadas las modificaciones, el promotor enviará nuevamente los formularios a revisión y se volverá a iniciar el proceso. Los requisitos establecidos en el registro se reflejaron en una propuesta de resolución, para amparar legalmente la actividad, la cual está en fase de revisión y aprobación por la dirección jurídica del Ministerio de Salud Pública (MINSAP). La decisión de amparar legalmente la actividad está en correspondencia con la línea seguida por algunos

países como Argentina, que ya cuenta con una regulación para el registro de ensayos clínicos¹².

El RPCEC cumplió con las características establecidas por el CIERM y las exigencias de la OMS. Estas características se refieren a: ser accesibles públicamente sin costo adicional, ser un registro abierto (sin restricciones por localización geográfica, afiliación académica, condición clínica, etc), estar gestionado por una organización sin fines lucrativos, tener mecanismos que aseguren la validez de los datos registrados, disponer de opciones de búsqueda electrónica y que el formulario del ensayo contenga los 20 elementos de datos propuestos por la OMS⁵.

El registro cubano (RPCEC) puede ser accedido por cualquier usuario sin necesidad de pagar por su acceso. Tiene cobertura nacional y permite a cualquier promotor de ensayo clínico (nacional o extranjero) inscribir un ensayo en el mismo de forma gratuita sin restricción de ningún tipo. Fue desarrollado y es mantenido por el CENCEC y se encuentra hospedado en INFOMED, ambas organizaciones gubernamentales sin fines de lucro, pertenecientes al Ministerio de Salud Pública de Cuba. La actividad del registro público tiene la anuencia del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública de Cuba (BRPS) y cuenta con el apoyo de la dirección de Ciencia y Técnica perteneciente al Área de Docencia e Investigaciones del MINSAP. La validez de los datos se garantiza a través de la revisión de los formularios que incluye, entre otros aspectos, un proceso para evitar información duplicada, que la información esté completa y que los datos no tengan inconsistencias, actividad realizada por un grupo revisor. RPCEC posee un buscador general del sitio (ubicado en la parte superior derecha del sitio) y una opción de búsqueda por criterios específicos utilizando los campos del formulario de ensayos. Sus formularios incluyeron los 20 elementos de datos de la OMS lo que garantizará que los datos puedan exportarse a la plataforma internacional de registros en un futuro⁵. Las variables adicionadas al formulario en español permitieron ofrecer un conjunto más amplio de información considerada como pública, la cual fue coherente con la política reguladora para la realización de ensayos clínicos en el país. Por ejemplo, aquellos datos relativos a la autorización de inicio de ensayo clínico¹³.

Con el propósito de obtener la condición de registro primario, RPCEC completó los formularios de aplicación para integrarse a la plataforma internacional de registros de la OMS. Este proceso, iniciado a finales del 2007, generó una serie de contactos con el equipo de la plataforma internacional de registros durante el 2008, y en la actualidad (hasta enero 2010) se encuentra en fase de completamiento de los requisitos exigidos por la OMS para su integración al portal. Uno de ellos es la traducción al inglés de los ensayos registrados en español, pues éste es el idioma en que se integran los datos en la plataforma internacional. Por eso, desde Julio del 2008 para obtener el código RPCEC se consideró como requisito del registro el envío de forma simultánea de los dos formularios de ensayos.

Debido al desarrollo del RPCEC el registro público, incluido desde el 2008, como principio ético en la Declaración de Helsinki¹⁴ (*documento que establece los principios éticos a seguir en las investigaciones con seres humanos*), se puede cumplir en todas las investigaciones que se realicen en el país.

Conclusiones

El desarrollo del Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (RPCEC) se realizó de acuerdo a los requisitos internacionales exigidos en este campo. Su implementación ha permitido el registro de ensayos clínicos que se encuentran en curso o terminaron en años recientes.

La validación del RPCEC y su integración a la plataforma internacional de registros garantizará una mayor visibilidad a los ensayos clínicos cubanos y su liderazgo.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración prestada por Infomed, específicamente a su director Lic. Pedro Urra por su apoyo al desarrollo del registro, y a la Ing. Haddid Vega quien ha colaborado estrechamente con el desarrollo y mantenimiento del sitio web. Además queremos agradecer a la Dra. Mariela Guevara, del departamento de Ensayos Clínicos del CENCEC, por la revisión de este artículo.

Referencias bibliográficas

- 1) Cuervo LG, Valdés A, Clark ML. El registro internacional de ensayos clínicos [editorial]. Rev Panam Salud Publica. 2006 Jun;19(6):365-70.
- 2) DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors [editorial]. JAMA. 2004 Sep 15;292(11):1363-4
- 3) Krleža-Jerić K, Chan AW, Dickersin K, Sim I, Grimshaw J, Gluud C, for the Ottawa Group. Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health interventions: Ottawa statement (part 1). BMJ. 2005;330(7497):956–8
- 4) Laine Ch, Horton R, DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Godlee F, et al. Clinical Trial Registration-Looking Back and Moving Ahead [editorial]. N Engl J Med. 2007 Jun 28; 356(26):2734-2736.
- 5) World Health Organization [Página de inicio en Internet]. Geneva: The Organization; c2009 [citado 17 mar 2009]. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). WHO Trial Registration Data Set; [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/ictrp/network/trds/en/index.html>
- 6) World Health Organization [Página de inicio en Internet]. Geneva: The Organization; c2009 [citado 17 mar 2009]. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). The WHO Registry Network [aprox. 1 pantalla]. Disponible en: <http://www.who.int/ictrp/network/en/index.html>
- 7) International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) [Página de inicio en Internet]. The Committee; [actualizado Oct 2008; citado 5 mar 2009]. ICMJE,

Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. Frequently Asked Questions; [about 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.icmje.org/faq.pdf>

8) LATINREC [página de inicio en Internet]. Bogotá: International Clinical Epidemiology Network; Universidad Javeriana de Colombia; Instituto de Investigaciones de la Clínica Reina Sofía; Centro Cochrane Iberoamericano. Registro Latinoamericano de Ensayos Clínicos en curso; [citado 5 mar 2009]. Disponible en: <http://www.latinrec.org/>

9) Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud [página de inicio en Internet]. Sao Paulo: BIREME; [actualizado 6 sep 2006; citado 5 mar 2009]. Newsletter BVS 059 01/septiembre/2006 Ensayos Clínicos deben ser registrados antes de publicados en LILACS y Scielo [aprox. 7 pantallas]. Disponible en:

<http://espacio.bvsalud.org/boletim.php?newsletter=20060901&newsLang=es&newsName=Newsletter%20BVS%20059%2001/septiembre/2006&articleId=08103056200645>

10) Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud [página de inicio en Internet]. Sao Paulo: BIREME; [citado 5 mar 2009]. Newsletter BVS 073 31/mayo/2007 Registro de Ensayos Clínicos: BIREME anuncia que revistas en LILACS y SciELO deberán seguir orientación de la OMS; [aprox. 3 pantallas]. Disponible en:

<http://espacio.bvsalud.org/boletim.php?newsletter=20070531&newsLang=es&newsName=Newsletter%20BVS%20073%2031/mayo/2007&articleId=05100447200710>

- 11) Plone [Página de inicio en Internet]. Houston: Plone foundation; c2000-09
[actualizado 20 abr 2009; citado 24 abr 2009]. Disponible en: <http://plone.org>
- 12) Argentina. Ministerio de Salud. Resolución 102/2009 – (MS) Créase el Registro de Ensayos Clínicos en Seres Humanos. B.O. 10/02/2009 [actualizado 10 feb 2009; citado 15 ene 2010]. Disponible en http://casi.com.ar/boletines/117/docs/r102_2009.doc
- 13) Cuba. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos; Ministerio de Salud Pública [Página de inicio en Internet]. La Habana: CECMED; c1987-09 [actualizado 24 sep 2009; citado 22 ene 2010]. Regulación no. 21 – 08. Requisitos para la autorización y modificación de ensayos clínicos [aprox. 20 pantallas]. Disponible en: http://www.cecmec.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/EvalDC/Reg/Reg_21-08.pdf
- 14) Asociación Médica Mundial [Página de inicio en Internet]; Ferney-Voltaire: La Asociación; c2009 [actualizado 22 oct 2008; citado 17 mar 2009]. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [aprox. 6 pantallas]. Disponible en: <http://www.wma.net/s/policy/b3.htm>